

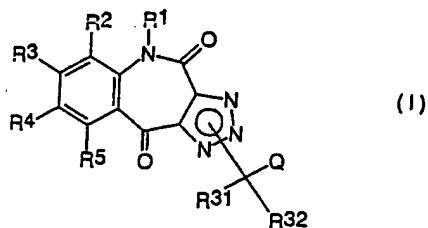
PCT

 世界知的所有権機関  
 国際事務局  
 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

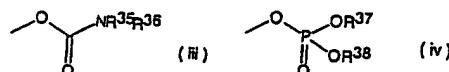
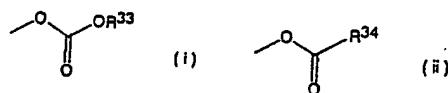

|   |  |    |   |
|---|--|----|---|
| (51) 国際特許分類6<br>C07D 487/04, C07F 9/09, A61K 31/55,<br>C07D 249/04, C07C 69/738, 59/90,<br>229/22, 205/56   |  | A1 | (11) 国際公開番号<br>WO99/16770<br><br>(43) 国際公開日<br>1999年4月8日 (08.04.99)   |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP98/04363<br><br>(22) 国際出願日<br>1998年9月29日 (29.09.98)<br><br>(30) 優先権データ<br>特願平9/264611 1997年9月29日 (29.09.97)<br>特願平10/52063 1998年3月4日 (04.03.98)  |  | JP | 岡田裕美子(OKADA, Yumiko)[JP/JP]<br>宮本幸子(MIYAMOTO, Sachiko)[JP/JP]<br>塩原万紀(SHIOBARA, Maki)[JP/JP]<br>〒250-0852 神奈川県小田原市稻山788<br>明治製薬株式会社 薬品技術研究所内 Kanagawa, (JP)<br>(74) 代理人<br>弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.)<br>〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号<br>富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)   |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>明治製薬株式会社(MEIJU SEIKA KAISHA, LTD.)[JP/JP]<br>〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)<br>(72) 発明者: および<br>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br>大塚晏央(OHTSUKA, Yasuo)[JP/JP]<br>西塙俊雄(NISHIZUKA, Toshio)[JP/JP]<br>塩川宗二郎(SHIOKAWA, Sohjiro)[JP/JP]<br>堀 詩司(TSUTSUMI, Seiji)[JP/JP]<br>川口真美(KAWAGUCHI, Mami)[JP/JP]<br>北川英男(KITAGAWA, Hideo)[JP/JP]<br>高田ひろみ(TAKATA, Hiromi)[JP/JP]<br>安倉 幸(SHISHIKURA, Takashi)[JP/JP]<br>石倉豊昭(ISHIKURA, Toyoaki)[JP/JP]<br>篠原謙一(FUSHIHARA, Kenichi)[JP/JP]<br>〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地<br>明治製薬株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)   |  | JP | (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH,<br>CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP,<br>KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW,<br>MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,<br>UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIGO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD,<br>SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),<br>歐州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,<br>NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR,<br>NE, SN, TD, TG).<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |
| (54) Title: TRICYCLIC TRIAZOLOBENZAZEPINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND<br>ANTIALLERGIC<br><br>(54) 発明の名称 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体およびその製造法並びに抗アレルギー剤   |  |    |   |
| <br>  |  |    |   |
| (57) Abstract<br>Tricyclic triazolo benzazepine derivatives in the form of a prodrug. The compounds are ones represented by general formula (I) and pharmacologically acceptable salts and solvates thereof. They are useful as an antiallergic and have excellent bioavailability. In formula (I), R <sup>1</sup> represents hydrogen, OH, alkyl, or phenylalkyl; R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , and R <sup>5</sup> each represents hydrogen, halogeno, optionally protected hydroxyl, formyl, optionally substituted alkyl, alkenyl, alkoxy, etc.; and Q represents a group selected among groups (i) to (iv), halogeno, or alkoxy. |  |    |   |

(57)要約

本発明は、プロドラッグ化された三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の提供をその目的とする。本発明による化合物は、式 (I) の化合物並びに薬理学的に許容されるその塩および溶媒和物である。本発明による化合物は抗アレルギー剤として有用であり、優れたバイオアベイラビリティーを示す。



上記式中、R<sup>1</sup> は、水素、OH、アルキル基またはフェニルアルキル基を表し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は、水素、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、ホルミル基、置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基等を表し、Qは基 (i) ~ (iv) から選択される基またはハロゲン若しくはアルコキシ基を表す。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|                 |            |                   |              |
|-----------------|------------|-------------------|--------------|
| AE アラブ首長国連邦     | ES スペイン    | L I リヒテンシュタイン     | SG シンガポール    |
| AL アルバニア        | FI フィンランド  | L K スリ・ランカ        | SI スロヴェニア    |
| AM アルメニア        | FR フランス    | L R リベリア          | SK スロヴァキア    |
| AT オーストリア       | GA ガボン     | L S レント           | SL シエラ・レオネ   |
| AU オーストラリア      | GB 英国      | L T リトアニア         | SN セネガル      |
| AZ アゼルバイジャン     | GD グレナダ    | L U ルクセンブルグ       | SZ スウェーデン    |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE グルジア    | L V ラトヴィア         | TD ティエラード    |
| BB バハマズ         | GH ガーナ     | MC モナコ            | TG タジキスタン    |
| BE ベルギー         | GM ガンビア    | MD モルドバ           | TM トルクメニスタン  |
| BF ブルガリア・ファソ    | GN ギニア     | MG マダガスカル         | TR トルコ       |
| BG ブルガリア        | GW ギニア・ビサオ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TT トリニティ・トバゴ |
| BJ ベナン          | GR ギリシャ    | ML マリ             | UA ウクライナ     |
| BR ブラジル         | HR クロアチア   | MN モンゴル           | UG ウガンダ      |
| BY ベラルーシ        | HU ハンガリー   | MR モーリタニア         | US 米国        |
| CA カナダ          | ID インドネシア  | MW マラウイ           | UZ ウズベキスタン   |
| CF 中央アフリカ       | IE アイルランド  | MX メキシコ           | VN ヴィエトナム    |
| CG コンゴ          | IL イスラエル   | NE ニジェール          | YU ユーゴースラビア  |
| CH スイス          | IN インド     | NL オランダ           | ZA 南アフリカ共和国  |
| CI コートジボアール     | IS アイスランド  | NO ノルウェー          | ZW ジンバブエ     |
| CM カメルーン        | JP イタリア    | NZ ニュー・ジーランド      |              |
| CN 中国           | KE 日本      | PL ポーランド          |              |
| CU キューバ         | KG ケニア     | PT ポルトガル          |              |
| CY キプロス         | KGK キルギスタン | RO ルーマニア          |              |
| CZ チェコ          | KP 北朝鮮     | RU ロシア            |              |
| DE ドイツ          | KR 韓国      | SD スーダン           |              |
| DK デンマーク        | KZ カザフスタン  | SE センегアル         |              |
| EE エストニア        | LC         |                   |              |

## 明細書

## 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体およびその製造法並びに抗アレルギー剤

発明の背景発明の分野

本発明は、抗アレルギー作用を有するプロドラッグ化された三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体およびその合成中間体とその製造法並びに抗アレルギー剤に関する。

背景技術

免疫反応などの種々の刺激により引き起こされるアレルギー反応には、刺激後直ちに起こる即時型反応と数時間後より起こる遅発型反応（例えば、"Late Asthmatic Responses" , P. M. O'byrne, J. Dolovich and F. E. Hargreave, Am. Rev. Respir. Dis., 1987; 136: 740-751、参照）との二つの反応があることが近年明らかにされている。そして特に後者の制御が重要視されてきている。

臨床において、遅発型反応のアレルギー症状に充分有効な薬剤は少なく、即時型反応と遅発型反応の両方に優れた治療効果を示す薬剤の開発が期待されている。

従来より、アレルギーの即時型反応および遅発型反応を抑制する代表的薬物としてクロモグリク酸ナトリウムが知られているが、この薬物は経口投与では有効性が認められず、臨床では吸入投与法にて使用されている。

しかしながら、吸入投与法では乳幼児、小児への適切な投与が困難であり、また吸入刺激に敏感な患者には適用しにくい。

このような背景から、アレルギー反応の即時型反応と遅発型反応を共に抑制し、経口投与が可能な、有効性の優れた薬剤の開発が要望されていた。

近年、抗アレルギー剤および喘息治療薬について多くの研究が進められている。

7員環を含む3環性の化合物としては、例えば、ジベンゾオキセピン誘導体（特

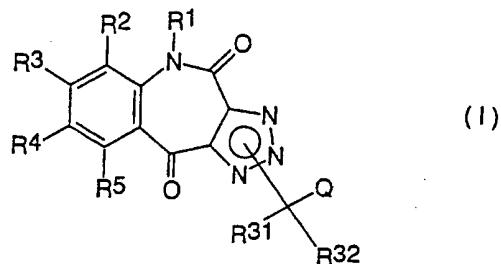
開昭63-10784号、特開平5-78292号、ケミカル&ファーマシュウ  
ティカル・ブレテン誌39巻10号 p2724、p2729(1991年)）、  
ジベンゾオキサゼピン誘導体（特開平3-184963号、特開平4-2110  
71号、特開平5-65257号、EP5180720号）、ジベンゾシクロヘプ  
テン誘導体（WO93/13068号）が知られている。更に、3環性ベンゾア  
ゼピン誘導体および3環性ベンゾチアゼピン誘導体はEP0686636号、WO  
95/18130号、WO97/00258号に開示されている。

一方、薬物のバイオアベイラビリティーを改善するための方法の一つとして、  
プロドラッグ化技術が知られている（経口投与製剤の設計と評価：橋田充編、薬  
業時報社(1995) p216-231）。薬物自身のカルボキシル基、水酸基、アミノ基な  
どを、エステル結合、アミド結合、アセタール結合などを介して化学修飾するこ  
とにより、その薬物のバイオアベイラビリティーを向上させることができる。し  
かしながら、1, 2, 3-トリアゾール基が修飾されたプロドラッグは報告され  
ていない。

#### 発明の概要

本発明者らは、トリアゾール環が化学修飾された三環性トリアゾロベンゾアゼ  
ピン誘導体を合成し、その誘導体が対応するトリアゾール遊離体と比較して優れ  
たバイオアベイラビリティーを示すを見いだした。

本発明によるプロドラッグ化された三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体は、  
式(I)の化合物並びに薬理学的に許容されるその塩および溶媒和物である。



〔上記式中、

$R^1$  は、水素原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、またはフェニル $C_{1-4}$  アルキル基を表わす。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および $R^5$  は、同一または異なっていてもよく、以下の (a) ~ (n) のいずれかを表す。

- (a) 水素原子；
- (b) ハロゲン原子；
- (c) 保護されていてもよい水酸基；
- (d) ホルミル基；
- (e)  $C_{1-12}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)；

- (f)  $C_{2-12}$  アルケニル基

(このアルケニル基は炭素-炭素二重結合を一個以上含み、また

- (1) ハロゲン原子、
- (2) シアノ基、
- (3) 基- $COR^9$

(ここで、 $R^9$  は、水素原子、または $C_{1-6}$  アルキル基を表す)、

- (4) 基- $COOR^{10}$

(ここで、 $R^{10}$  は、水素原子、または $C_{1-6}$  アルキル基を表す)、

- (5) 基- $CONR^{11}R^{12}$

(ここで、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は同一または異なっていてもよく、

- (イ) 水素原子、
- (ロ)  $C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、アミノ基 (このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい)、フェニル基 (このフェニル基は、 $C_{1-4}$  アルキ

ル基（このアルキル基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい窒素原子を一個または二個含んでなる飽和5-7員複素環で置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の5-7員複素環で置換されていてもよい）、

（ハ）フェニル基

（このフェニル基は、カルボキシル基で置換されていてもよい）、または

（二）飽和または不飽和の5-7員環複素環  
を表す）

（6）飽和または不飽和の5-7員複素環

（この複素環は、C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい）  
で置換されていてもよい）；

（g）C<sub>1-12</sub>アルコキシ基

（このアルコキシ基は、

（1）ハロゲン原子、

（2）水酸基、

（3）シアノ基、

（4）C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、

（5）フェニル基、

（6）C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、

（7）フェノキシ基

（8）アミノ基

（このアミノ基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい）

（9）基-COR<sup>13</sup>

（ここで、R<sup>13</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニル基（このフェ

ニル基は、ハロゲン原子、またはC<sub>1-4</sub> アルコキシ基で置換されていてもよい)、またはフェニルC<sub>1-4</sub> アルキル基を表す)

(10) 基-COO R<sup>14</sup>

(ここで、R<sup>14</sup>は水素原子、またはC<sub>1-6</sub> アルキル基を表わす)、

(11) 基-CO NR<sup>15</sup> R<sup>16</sup>

(ここで、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC<sub>1-6</sub> アルキル基(このアルキル基は、飽和または不飽和5-7員複素環で置換されていてもよい)を表す)、または

(12) 飽和または不飽和の5-7員複素環(この複素環は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、またはフェニルC<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)；

(h) 基-C=N-OR<sup>16</sup>

(ここで、R<sup>16</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基、フェニルC<sub>1-4</sub> アルキル基、またはフェニル基を表す)；

(i) 基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>17</sup>

(ここで、mは1~4の整数を表わし、R<sup>17</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基、またはフェニルC<sub>1-4</sub> アルキル基(このフェニルアルキル基のベンゼン環上の一以上の水素原子は、C<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されてもよい)を表わす)；

(j) 基-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>18</sup>

(ここで、kは1~4の整数を表わし、R<sup>18</sup>は、水素原子、またはC<sub>1-4</sub> アルキル基を表す)；

(k) 基-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-COOR<sup>19</sup>

(ここで、jは0~4の整数を表わし、R<sup>19</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基を表す)；

(1) 基-  $(CH_2)_p - NR^{20}R^{21}$ 

(ここで、pは1～4の整数を表わし、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は同一または異なっていてもよく、

(1) 水素原子、

(2) C<sub>1-6</sub> アルキル基

(このアルキル基は、アミノ基 (このアミノ基はC<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

(3) フェニルC<sub>1-4</sub> アルキル基、

(4) 基-COR<sup>22</sup>

(ここで、R<sup>22</sup>は、水素原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基 (このアルキル基はカルボキシル基で置換されていてもよい) を表す)、または

(5) 基-SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>

(ここで、R<sup>23</sup>は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、またはフェニル基 (このフェニル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい) を表す)

を表す)；

(m) 基-  $(CH_2)_q - CONR^{24}R^{25}$ 

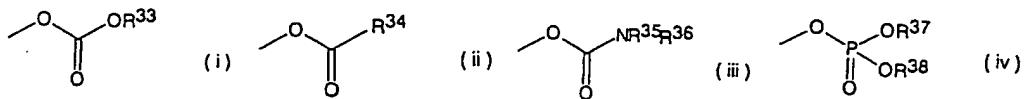
(ここで、qは0～4の整数を表わし、R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>は同一または異なっていてもよく、水素原子、飽和または不飽和の5～7員複素環、またはC<sub>1-6</sub> アルキル基 (このアルキル基は、飽和または不飽和の5～7員複素環で置換されていてもよい) を表すか、またはR<sup>24</sup>とR<sup>25</sup>とは、それが結合している窒素原子と一緒にになって形成する飽和または不飽和の5～7員複素環 (この複素環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子をさらに1個以上含んでいてもよく、また他の環と結合した二環性であってもよく、またC<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されていてもよい) を表す)；

(n) 基-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>

(ここで、R<sup>26</sup>およびR<sup>27</sup>は同一または異なっていてもよく、水素原子、または基-COR<sup>28</sup> (ここで、R<sup>28</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、またはフェニル基 (このフェニル基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基 (このアルコキシ基はフェニル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい) を表す) ;

R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子またはC<sub>1-6</sub>のアルキル基 (このアルキル基は、ハロゲン原子により置換されてもよい) を表す。

Qは、下記基 (i) ~ (iv) から選択される基、またはハロゲン原子若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を表す。



(上記基中、

R<sup>33</sup>は、

C<sub>1-5</sub>アルキル基 (このアルキル基は、C<sub>1-5</sub>アルコキシ基 (このC<sub>1-6</sub>アルコキシ基はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい) 、フェニル基 (このフェニル基はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、またはニトロ基により置換されていてもよい) 、または飽和または不飽和の5-7員複素環 (この複素環はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい) により置換されてもよい) 、

フェニル基 (このフェニル基は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい) 、または

飽和若しくは不飽和の5-7員複素環 (この複素環は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)を表すか、または、  
R<sup>31</sup>またはR<sup>32</sup>のいずれか一方と一緒にになって、C<sub>1-4</sub>アルキレン基を形成していてもよく、

R<sup>34</sup>は、

C<sub>1-16</sub>アルキル基(このアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、フェニル基(このフェニル基はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)、または飽和若しくは不飽和の5—7員複素環(この複素環はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)、

フェニル基(このフェニル基は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)、または

飽和若しくは不飽和の5—7員複素環(この複素環は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)を表し、

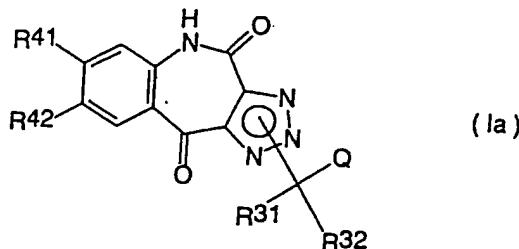
R<sup>35</sup>およびR<sup>36</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基(このアルキル基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基により置換されていてもよいアミノ基により置換されていてもよい)を表すか、または、

R<sup>35</sup>およびR<sup>36</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって飽和若しくは不飽和の5—7員複素環を形成してもよく、

R<sup>37</sup>およびR<sup>38</sup>は、同一または異なっていてもよく、C<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。

)

本発明によるプロドラッグ化された三環性ベンゾアゼピン誘導体は、また、式(Ia)の化合物並びに薬理学的に許容されるその塩および溶媒和物である。



〔上記式中、

$R^{41}$  および  $R^{42}$  は、同一または異なっていてもよく、水素原子、保護されていてもよい水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基（このアルコキシ基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい）、または  $C_{1-6}$  アルキル基（このアルキル基は、ハロゲン原子により置換されてもよい）を表し、

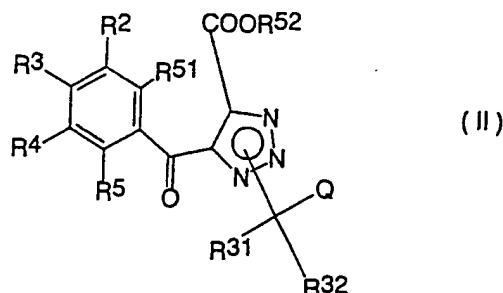
$R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、および  $Q$  は、前記で定義された内容を表す]

本発明による三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体は、アレルギー疾患の治療に有用である。

本発明による医薬組成物は式 (I) の化合物または式 (Ia) の化合物、または薬理学的に許容されるそれらの塩若しくは溶媒和物を有効成分として含むもの、である。

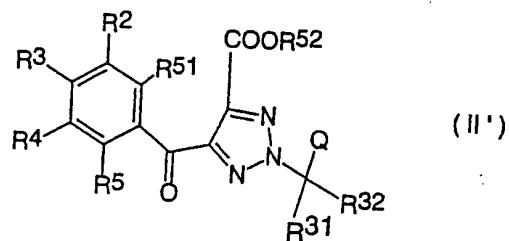
本発明によれば、本発明による式 (I) および式 (Ia) の化合物の合成中間体が提供される。

本発明による合成中間体は、式 (II) の化合物またはその塩若しくは溶媒和物である。



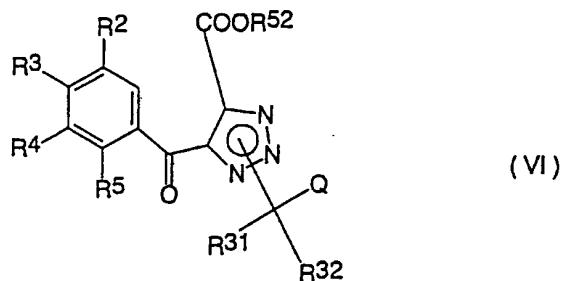
(上記式中、R<sup>51</sup>はニトロ基またはアミノ基を表し、R<sup>52</sup>は水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、およびR<sup>32</sup>は前記と同様の内容を表す。)

本発明による合成中間体は、式 (II') の化合物またはその塩若しくは溶媒和物である。



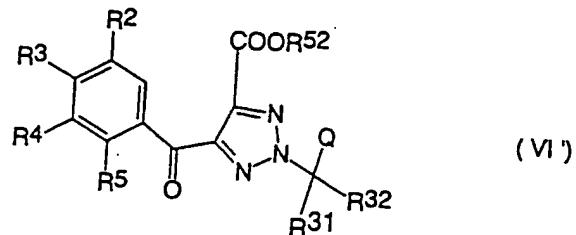
(上記式中、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>51</sup>、およびR<sup>52</sup>は前記と同様の内容を表す。)

本発明による合成中間体は、式 (VI) の化合物またはその塩若しくは溶媒和物である。



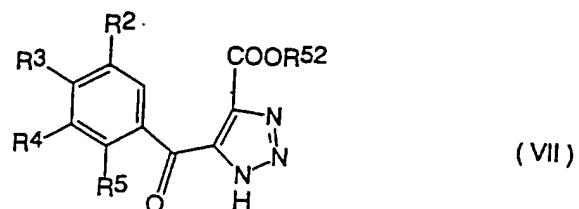
(上記式中、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>およびR<sup>52</sup>は前記と同様の内容を表す。)

本発明による合成中間体は、式 (VI') の化合物またはその塩若しくは溶媒和物である。



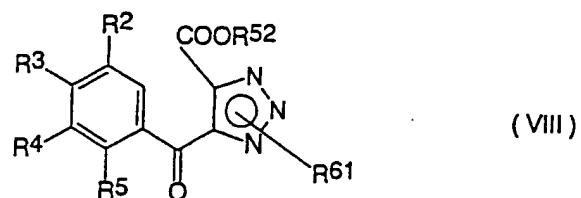
(上記式中、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>およびR<sup>52</sup>は前記と同様の内容を表す。)

本発明による合成中間体は、式 (VII) の化合物またはその塩若しくは溶媒和物である。



(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、およびR<sup>52</sup>は前記と同様の内容を表す。)

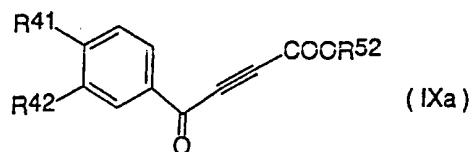
本発明による合成中間体は、下記の式 (VIII) の化合物またはその塩若しくは溶媒和物。



(上記式中、R<sup>61</sup>は、トリアゾールの保護基を表し、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、およびR<sup>52</sup>は前

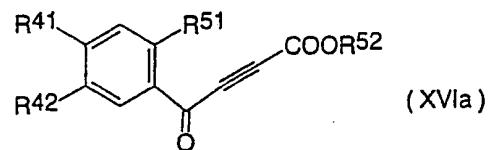
記と同様の内容を表す。)

本発明による合成中間体は、式 (IX a) の化合物またはその塩若しくは溶媒和物である。



(上記式中、R<sup>41</sup>～R<sup>42</sup>およびR<sup>52</sup>は前記と同様の内容を表すが、但し、R<sup>41</sup>および／またはR<sup>42</sup>が水素原子を表すことはない。)

本発明による合成中間体は、下記の式 (XVI a) の化合物またはその塩若しくは溶媒和物である。



(上記式中、R<sup>41</sup>～R<sup>42</sup>、R<sup>51</sup>、およびR<sup>52</sup>は前記と同様の内容を表す。)

これらの合成中間体は、前記式 (I) および式 (I a) の化合物の製造用中間体として有用である。

#### 発明の具体的説明

##### 定義

基または基の一部としての「アルキル」または「アルコキシ」という語は、基が直鎖状、分枝鎖状、または環状のアルキル基またはアルコキシ基を意味する。

$C_{1-6}$ アルキル基とは、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $n$ -ヘキシル基などの直鎖状アルキル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基などの分岐鎖状アルキル基、およびシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの環状アルキル基を表す。

$C_{1-6}$ アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、 $n$ -ペンチルオキシ基、 $n$ -ヘキシルオキシ基などの炭素数1から6までの直鎖状アルコキシ基、イソプロピルオキシ基、イソブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基などの分岐鎖状アルコキシ基、およびシクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などの環状アルコキシ基を表す。

$C_{1-16}$ のアルキル基とは、前記 $C_{1-6}$ アルキル基に加えて、1-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ペンタデシルなど炭素数7～16のアルキル基が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を意味する。

異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。

飽和または不飽和の5～7員複素環とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一個以上含んでなる複素環を意味する。この複素環の例としては、ピリジン環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、ピリミジン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロフラン環、オキサゾリン環が挙げられる。

### 化合物

式(I)において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および $R^5$  は独立して前記の(a)～(n)のいずれかの基を表す。

(c) の水酸基の保護基の例としては、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、ベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、3-オキ

ソブチリル、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、2-テトラヒドロピラニル、トリメチルシリルエトキシメトキシ基が挙げられる。

(e) の  $C_{1-12}$  アルキル基は、好ましくは  $C_{1-6}$  アルキル、より好ましくは  $C_{1-4}$  アルキルである。

(f) の  $C_{2-12}$  アルケニル基は、好ましくは  $C_{2-6}$  アルケニル、より好ましくは  $C_{2-4}$  アルケニル、最も好ましくはビニル基である。

このアルケニル基の一以上の水素原子は、(1) ハロゲン原子、(2) シアノ基、(3) 基- $COR^9$ 、(4) 基- $COOR^{10}$ 、(5) 基- $CONR^{11}R^{12}$ 、または(6) 鮫和または不鮫和の5-7員複素環で置換されていてもよい。

(5) の基- $CONR^{11}R^{12}$ において  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は同一または異なっていてもよく、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基(好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基)、フェニル基、または鮫和または不鮫和の5-7員複素環を表す。

ここで、このアルキル基は、アミノ基、フェニル基、または鮫和または不鮫和の5-7員複素環でさらに置換されていてもよい。

さらにこのアミノ基の一または二の水素原子は、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい。

さらにこのフェニル基は、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい。ここで、この  $C_{1-4}$  アルキル基は、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい窒素原子を一個または二個含んでなる鮫和5-7員複素環で置換されていてよく、好ましくはピペリジノ基、4-ピペリジル基、1-ピロリジニル基、ピペラジニル基、4- $C_{1-4}$  アルキルピペラジニル基、モルホリノ基などが挙げられる。

(g) の  $C_{1-12}$  のアルコキシ基は、好ましくは  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり、よ

り好ましくは  $C_{1-4}$  アルコキシ基である。

このアルコキシ基は、(9) 基- $COR^{13}$ で置換されていてもよく、 $R^{13}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル(好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基)、フェニル基、またはフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基を表す。ここで、このフェニル基は、ハロゲン原子、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。置換基の位置は特に限定されないが、フェニル環上の2位または4位置が好ましい。

また、この(g)の  $C_{1-12}$  アルコキシ基は、(12) 鮎和または不鮎和の5-7員複素環で置換されていてもよく、この複素環は、好ましくは窒素原子を一または二個含んでなる5または6の複素鮎和環、例えばピペリジノ基、4-ピペリジニル基、1-ピロリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基を表す。この複素環上の1以上の水素原子は  $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基でさらに置換されていてもよい。このフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基の好ましい例としては、ベンジル、4-メチルベンジル、4-クロロベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、4-カルボキシベンジルなどのベンジル基ならびにフェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルプロピル基が挙げられる。

(i) の基- $(CH_2)_mOR^{17}$ において、 $m$ は1~4の整数、好ましくは1または2の整数を表す。

(j) の基- $(CH_2)_kCOR^{18}$ において、 $k$ は0~4の整数、好ましくは0、1、または2を表す。

(k) の基- $(CH_2)_jCOOR^{19}$ において、 $j$ は0~4の整数、好ましくは0、1、または2を表し、

(m) の基- $(CH_2)_qCONR^{24}R^{25}$ において、 $q$ は0~4の整数、好ましくは0、1、または2を表す。

$R^{24}$ と $R^{25}$ とは、それが結合している窒素原子と一緒にになって鮎和または不鮎

和の5～7員複素環を形成していてもよい。この複素環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子をさらに1個以上含んでいてもよい。またこの複素環は、C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい。この複素環の好ましい例としては、ピペラジノ、ピペリジノ、N-メチルピペラジノ、モルホリノ、スクシンイミド、インドリル、4-メチルインドリル、5-メチルインドリル、イソインドリル、フタルイミド、4-メチルフタルイミド、1, 1-ジオキソ-2-ベンゾチアゾリル基が挙げられる。

式(I)および式(Ia)中、Qは、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(好ましくはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基)、または前記基(i)～(iv)のいずれかを表すことができる。

基(i)中、R<sup>33</sup>が表すC<sub>1-6</sub>アルキル基の一以上の水素原子は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、フェニル基、または飽和または不飽和の5～7員複素環(好ましくは、一個のヘテロ原子を含む6員複素環)で置換されていてもよい。さらにこのC<sub>1-6</sub>アルコキシ基の一以上の水素原子は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい。また、このフェニル基および複素環の一以上の水素原子は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、またはニトロ基で置換されていてもよい。

R<sup>33</sup>が表すC<sub>1-6</sub>アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1, 3-ジエトキシ-2-プロピル基、2-イソプロポキシエチル基、フェネチル基、3-ビリジルメチル基、4-メトキシフェネチル基、2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ基が挙げられる。

R<sup>33</sup>は、フェニル基を表すことができる。このフェニル基はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、またはニトロ基、好ましくはニトロ基、で置換されていてもよい。

$R^{33}$ が表すフェニル基の好ましい例としては、4-ニトロフェニル基が挙げられる。

$R^{33}$ は、また、飽和または不飽和の5-7員複素環（好ましくは、一個のヘテロ原子を含む6員複素環）を表すことができる。また、この複素環の一以上の水素原子は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、またはニトロ基、好ましくはニトロ基、で置換されていてもよい。 $R^{33}$ が表す飽和または不飽和の5-7員複素環の好ましい例としては、4-ピペラジル基、4-ピペリジル基、4-テトラヒドロピラニル基が挙げられる。

$R^{33}$ は、更に、 $R^{31}$ または $R^{32}$ のいずれか一方と一緒にになって $C_{1-4}$ アルキレン基を形成してもよい。この好ましい例としてはメチレン基が挙げられる。 $R^{33}$ が $R^{31}$ または $R^{32}$ と一緒にになってメチレン基を表し、かつ $R^{33}$ と結合しない $R^{31}$ または $R^{32}$ が水素原子を表す場合には、基- $CQR^{31}R^{32}$ は、4-（2-オキソ）-1, 3-ジオキソリル基を表す。

基(ii)中、 $R^{34}$ が表す $C_{1-16}$ アルキル基の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、カルボキシル基、フェニル基、または飽和または不飽和の5-7員複素環（好ましくは、一個のヘテロ原子を含む6員複素環）で置換されていてもよい。さらにこのフェニル基および複素環の一以上の水素原子は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、またはニトロ基で置換されていてもよい。

$R^{34}$ が表す $C_{1-16}$ アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、 $n$ -ブロピル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $n$ -ヘキシル基、イソブロピル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、3-ペンチル基、シクロブロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ペンタデシル基、クロロメチル基、3-クロロブロピル基、2-カルボキシエチル基、モルホリノメチル基、4-メトキシベンジル、4-ピペラジニルメ

チル基が挙げられる。

$R^{34}$ は、フェニル基を表すことができる。このフェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、またはニトロ基、好ましくはアミノ基、で置換されていてよい。 $R^{34}$ が表すフェニル基の好ましい例としては、4-アミノフェニル基が挙げられる。

$R^{34}$ は、また、飽和または不飽和の5-7員複素環（好ましくは、一個のヘテロ原子を含む6員複素環）を表すことができる。この複素環の一以上の水素原子は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、またはニトロ基、好ましくはアミノ基、で置換されていてよい。 $R^{34}$ が表す飽和または不飽和の5-7員複素環の好ましい例としては、3-ピリジル基、4-ピリジル基が挙げられる。

基 (iii) 中、 $R^{35}$ および $R^{36}$ が表す $C_{1-6}$ アルキル基の一以上の水素原子はアミノ基で置換されていてよい。 $R^{35}$ および $R^{36}$ が表す $C_{1-6}$ アルキル基の好ましい例としては、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル基が挙げられる。また、 $R^{35}$ および $R^{36}$ が一緒になって形成する飽和または不飽和の5~7員複素環の好ましい例としては、1-モルホリノ基、1-イミダゾリル基、4-ピペラジニル基が挙げられる。

式 (I) の化合物の好ましい化合物群としては、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子または (g)  $C_{1-12}$ アルコキシ基（好ましくは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基）であり、かつQが基 (i)（好ましくは、 $R^{33}$ が $C_{1-4}$ アルコキシ基により置換されていてよい $C_{1-4}$ アルキルである）である化合物群、

$R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子または (g)  $C_{1-12}$ アルコキシ基（好ましくは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基）であり、かつQが基 (i)（好ましくは、 $R^{33}$ が $C_{1-4}$ アルコキシ基により置換されていてよい $C_{1-4}$ アルキルである）である化合物群、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ および $R^4$ が水素原子または  
(g)  $C_{1-12}$ アルコキシ基（好ましくは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基）であり、かつ $Q$   
が基 (i)（好ましくは、 $R^{33}$ が $C_{1-4}$ アルコキシ基により置換されていてもよ  
い $C_{1-4}$ アルキルである）である化合物群、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ および $R^4$ が水素原子または  
(f)  $C_{2-12}$ アルケニル基であり、かつ $Q$ が基 (i)（好ましくは、 $R^{33}$ が  
 $C_{1-4}$ アルコキシ基により置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルである）である化  
合物群、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ および $R^4$ が水素原子または  
(e)  $C_{1-12}$ アルキル基であり、かつ $Q$ が基 (i)（好ましくは、 $R^{33}$ が $C_{1-4}$   
アルコキシ基により置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルである）である化合物  
群、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ および $R^4$ が水素原子または  
(j) 基- $(CH_2)_kCOR^{18}$ 、(l) 基- $(CH_2)_pNR^{20}R^{21}$ 、(m)  
基- $(CH_2)_qCONR^{22}R^{23}$ 、または (n) 基- $NR^{29}R^{30}$ であり、かつ $Q$   
が基 (i)（好ましくは、 $R^{33}$ が $C_{1-4}$ アルコキシ基により置換されていてもよ  
い $C_{1-4}$ アルキルである）である化合物群

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ が (g)  $C_{1-12}$ アルコ  
キシ基（好ましくは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基）であり、かつ $Q$ が基 (i)（好ま  
しくは、 $R^{33}$ が $C_{1-4}$ アルコキシ基により置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルであ  
る）である化合物群、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^4$ が (g)  $C_{1-12}$ アルコ  
キシ基（好ましくは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基）であり、かつ $Q$ が基 (i)（好ま  
しくは、 $R^{33}$ が $C_{1-4}$ アルコキシ基により置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルであ  
る）である化合物群、

が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、基ーCR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>Qは、好ましくはトリアゾール環の2位に位置する。

式 (I) および式 (I a) においてR<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>が表すC<sub>1-6</sub>アルキル基、および式 (I a) においてR<sup>41</sup>およびR<sup>42</sup>が表すC<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基のアルキル部分の1以上の水素原子はハロゲン原子で置換されていてもよい。置換されたアルキル基およびアルキル部分の例としては、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、トリクロロメチル、2-クロロエチル、ジクロロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、トリプロモメチル、2-プロモエチル、ジプロモメチル、2, 2, 2-トリプロモエチル、ペンタフルオロエチル、フルオロメチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリクロロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

R<sup>41</sup>およびR<sup>42</sup>が表すことがある保護されていてもよい水酸基の保護基としては、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、ベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、3-オキソブチリル、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メトキシベンジル、3、4-ジメトキシベンジル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、2-テトラヒドロピラニル、トリメチルシリルエトキシメトキシ基が挙げられる。

R<sup>41</sup>およびR<sup>42</sup>は、好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、より好ましくはメトキシ基またはイソプロピル基を表し、より一層好ましくは、R<sup>41</sup>がメトキシ基を表し、かつR<sup>42</sup>がメトキシ基またはイソプロピル基を表す。

式 (I a) の化合物の好ましい化合物群としては、R<sup>41</sup>およびR<sup>42</sup>がC<sub>1-6</sub>アルコキシ基 (好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、より好ましくはメトキシ基また

はイソプロピル) であり、かつQが基(i) (好ましくは、R<sup>33</sup>がC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルである) である化合物群が挙げられる。

本発明による化合物のうち、特に好ましい化合物としては、

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン、

2-(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン、

2-(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン、  
および

8-イソプロポキシ-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン

が挙げられる。

本発明において、R<sup>52</sup>が表すカルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、ジフェニルメチル、4-ニトロベンジル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、2-フェニルスルホニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-シアノエチル、2-トリメチルシリルエチル基が挙げられる。

本発明において、R<sup>61</sup>が表す「トリアゾール基の保護基」としては、例えば、ベンジル(このベンジル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキ

ル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい)、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシベンジル、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシが挙げられる。

式(II)、式(II')、式(VI)、および式(VI')の中間体化合物の好ましい化合物群としては、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子を表し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素原子、保護されていてもよい水酸基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基)を表し、かつQが基(i)(好ましくは、R<sup>33</sup>がC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルである)を表す化合物が挙げられる。

式(VII)および式(VIII)の中間体化合物の好ましい化合物群としては、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子を表し、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素原子、保護されていてもよい水酸基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基)を表す化合物が挙げられる。

式(VI)および式(VI')の化合物の好ましい例としては、

5-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル、

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-5-(3-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル、

5-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-(1, 3-ジエトキシ-

2-プロポキシ)カルボニルオキシ-2-メチルプロピル) - 2H-1, 2, 3  
 -トリアゾール-4-カルボン酸エチル、および  
 2-(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシ)カルボニルオキシ-2-メチルプロピル) - 5-(3-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル) - 2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル  
 が挙げられる。

式(VII)の化合物の好ましい例としては、

5-(3, 4-ジメトキシベンゾイル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル、

5-(3, 4-ジメトキシベンゾイル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル、

5-(3-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル、および

5-(3-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル  
 が挙げられる。

式(IX)の化合物の好ましい例としては、

4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル、

4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸エチル、

4-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチ  
 ン酸メチル、および

4-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチ  
 ン酸エチル

が挙げられる。

式(XVI)の化合物の好ましい例としては、4-(4, 5-ジメトキシ-2-

ニトロフェニル) - 4-オキソ-2-ブチン酸エチル、および4- (5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル) - 4-オキソ-2-ブチン酸エチルが挙げられる。

本発明による化合物においては、トリアゾール環に由来する互変異性体および位置異性体、置換基のアルケニル基に由来するシーストランス異性体、および基- $CQR^{33}R^{34}$ に由来する鏡像異性体が存在しうるが、そのいずれの異性体およびそれらの混合物もまた本発明に包含されるものである。

本発明による化合物は、その薬理学的に許容される塩とすることができます。そのような塩としては非毒性塩が挙げられる。好ましい塩としてはナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、スマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

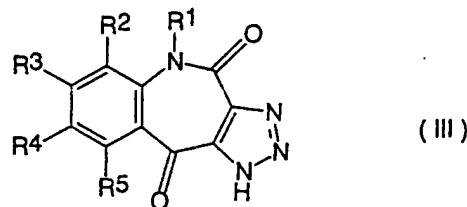
本発明による化合物の溶媒和物としては、水和物やエタノール和物が挙げられる。

#### 化合物の製造

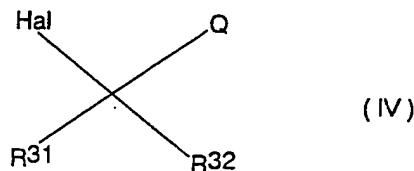
本発明による化合物は、以下の製造法1または2により合成できる。

## &lt;製造法1&gt;

式(I)の化合物は、式(III)の化合物：

(式中、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>は前記と同様の内容を表す)

と式(IV)の化合物：

(式中、Q、R<sup>31</sup>、およびR<sup>32</sup>は前記と同様の内容を表し、Halはハロゲン原子を表す)

とを反応に関与しない溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、塩化メチレン、アセトン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）中、塩基の存在下に0°C～150°Cの反応温度で1～48時間反応させることにより得ることができる。用いられる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、などの無機塩基などがある。好ましくはN、N-ジ

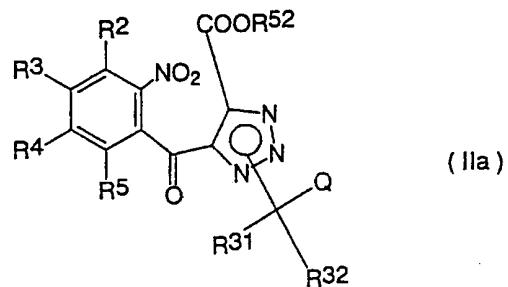
メチルホルムアミド中、炭酸水素ナトリウム存在下、20°C~100°Cの反応温度で1~24時間反応させることによって得ることができる。このとき、式(I)の化合物はトリアゾールの1位、2位、3位置換体の任意の割合の混合物として得られる。

上記式(III)の化合物は、例えば、WO 95/18130号やWO 97/00258号に記載の方法に従って製造することができる。

式(I)の化合物は、通常の精製方法、例えば再結晶、再沈殿、溶媒抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、吸着製樹脂によるカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

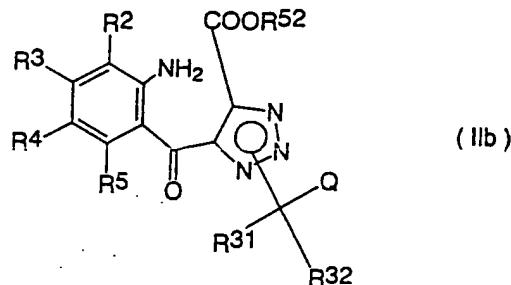
<製造法2>

式(I)の化合物は、式(IIa)の化合物：



(上記式中、Q、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、およびR<sup>52</sup>は前記と同様の内容を表す。)

を還元して式 (IIb) の化合物 :



(上記式中、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、およびR<sup>52</sup>は前記と同様の内容を表す。)

を得た後、式 (IIb) の化合物を環化反応に付すことにより製造できる。

この還元反応には、通常用いられる接触還元（ニッケル触媒、パラジウム触媒などが好ましく用いられ、また溶媒としては酢酸エチル、エタノールなどのアルコール溶媒、水などを単独または混合で使用するのが好ましい）、または鉄、亜鉛など金属を用いた還元方法、例えば亜鉛-酢酸系の還元反応などを用いることができる。この還元反応は0.1～10時間、10～100℃の反応温度で行うことができる。

また、この環化反応は、式 (IIb) の化合物を、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの強塩基と、反応に関与しない溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、またはこれらの混合物）中で、0～100℃の反応温度で、1～48時間、通常で5～24時間、反応させることによって行うことができる。

また、この環化反応は、酢酸、トリフルオロ酢酸溶媒中、式 (IIb) の化合物を、20℃～100℃の反応温度で、1～24時間反応させることによっても実

施することができる。

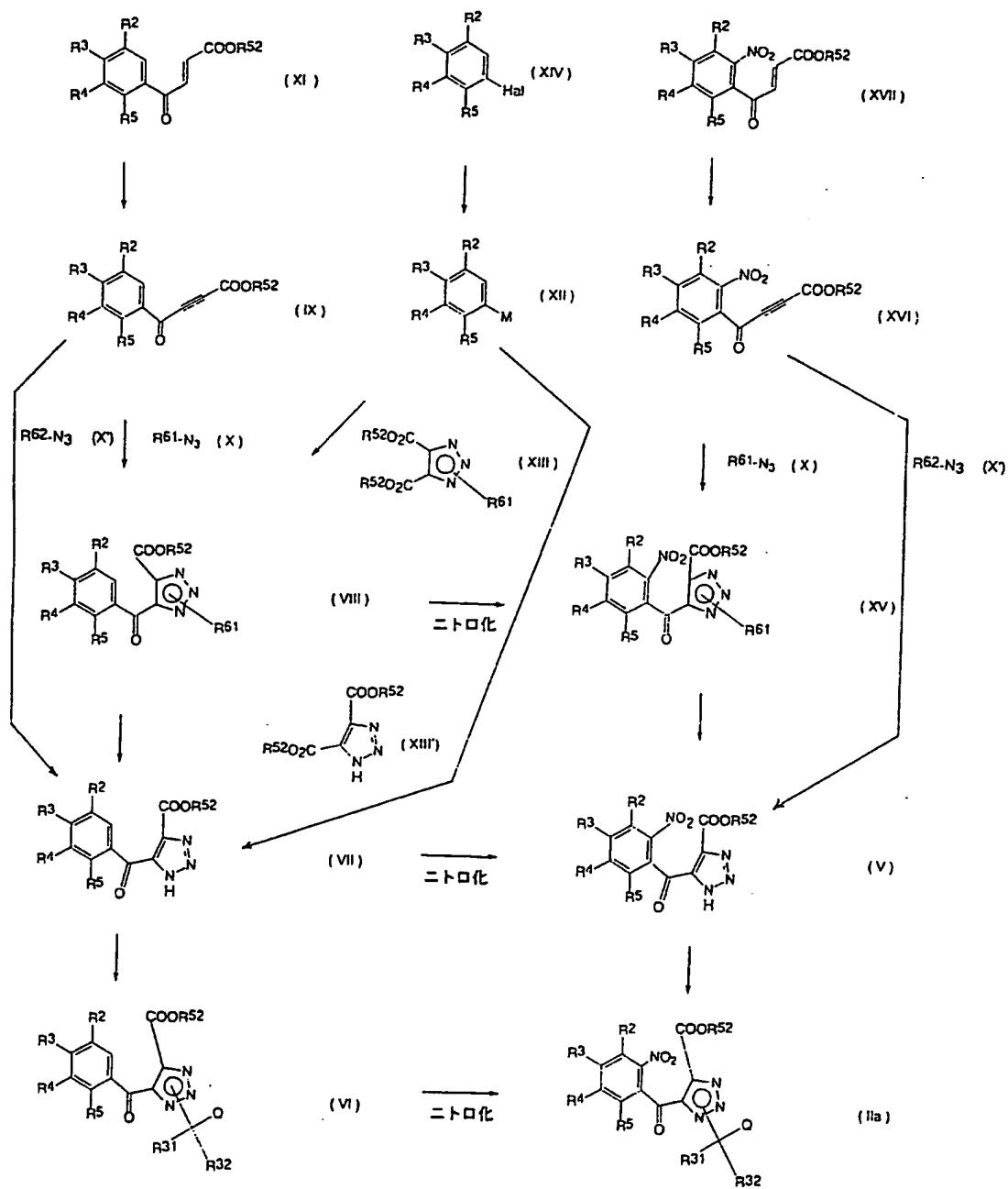
置換基Qは、環化反応後にさらに別の置換基に変換してもよい。

上記の還元、環化両反応中では、トリアゾール上の置換基の位置異性化は見られず、単一の式 (IIa') の化合物を用いた場合には、式 (I) の化合物も単一化合物として得られる。

式 (I) の化合物は、通常の精製方法、例えば再結晶、再沈殿、溶媒抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、吸着製樹脂によるカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

式 (IIa) の化合物は次のスキームに従って合成できる。

(スキーム中、Mは、リチウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、沃化マグネシウム、臭化亜鉛、沃化亜鉛、臭化カドミウム、沃化カドミウム、または銅を表し、R<sup>62</sup>は、ナトリウム、C<sub>1-6</sub>アルキルシリル（例えば、トリメチルシリル）、またはC<sub>1-6</sub>アルキルスズを表し、Q、Hal、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>52</sup>およびR<sup>61</sup>は前記と同様の内容を表す。）

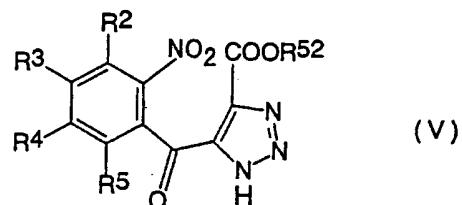


式 (IIa) の化合物の合成 (1)

式 (IIa) の化合物は、式 (V) の化合物から、下記製造法A、B、C、またはDの方法により製造できる。製造法B、C、またはDに従うと、トリアゾール環の2位へ置換基-C<sub>Q</sub>R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>が導入された式 (IIa) の化合物（化合物 (式 (IIa')) の化合物）を製造できる。

## &lt;製造法A&gt;

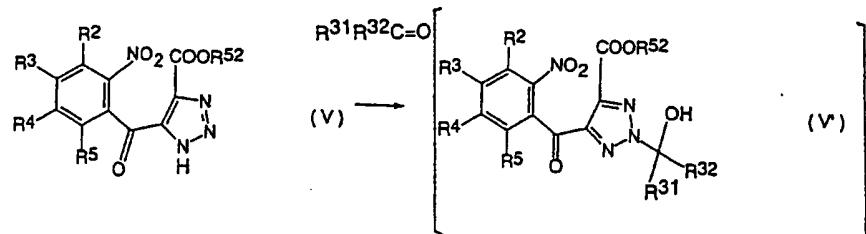
式 (IIa) の化合物は、式 (V) の化合物：

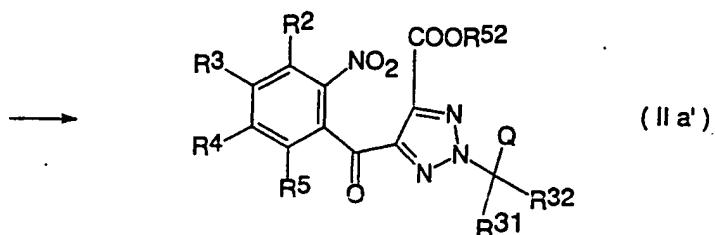


（上記式中、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、およびR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>は前記と同様の内容を表す。）

と、前記式 (IV) の化合物とを製造法1の方法に従って反応させることにより製造できる。このとき得られる式 (IIa) の化合物は、製造法1で得られた化合物 (I) と同様、3種類の位置異性体混合物である。式 (V) の化合物は、例えば、WO 95/18130号に記載の方法に従って製造できる。

## &lt;製造法B&gt;





(上記式において、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>52</sup>は前記と同様の内容を表す)

式(V)の化合物と、R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>C=Oで表されるケトンまたはアルデヒドとを、反応に関与しない溶媒（例えば塩化メチレン、酢酸エチル、アセトニトリルなど）中で、-78℃～100℃、好ましくは-20℃～50℃の反応温度で0.1～24時間、通常で0.1～1時間反応させる。ここで反応系内で化合物(V')で表されるヘミアセタールが生成する。この反応は酸触媒の添加で促進される。酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸・ピリジニウム塩、D-(+)-カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、塩酸、過塩素酸、リン酸などのプロトン酸、および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、四塩化チタンなどのルイス酸が好ましい。

式(IIa')中の置換基Qは、式(V')の化合物にさらに各種反応試剤を加えることにより導入することができる。置換基Qが、基(i)～(iv)のいずれかの基あるいはハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である式(IIa')の化合物はそれぞれ次のようにして合成できる。

(1) 置換基Qが基(i)である式(IIa')の化合物は、式(V')の化合物を含む上記反応液に1,1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、クロロギ酸p-ニトロフェニル、ビス(p-ニトロフェニル)カーボネートなどの式R<sup>71</sup>-C(=O)-R<sup>72</sup>(R<sup>71</sup>およびR<sup>72</sup>はそれぞれ塩素原子、4-ニトロフェニル基、1-イミダゾリル基を表す)の化合物と、必要ならばピリジンなどの塩基存在下

で反応させてQが $-OCOR^{71}$  ( $R^{71}$ は塩素原子、4-ニトロフェニル基、1-イミダゾリル基を表す) である式 (IIa') の化合物を得、次いで式 $R^{33}OH$  ( $R^{33}$ は前記と同様の内容を表す) で表されるアルコールと反応させることによっても得られる。置換基Qは、さらに別の置換基に変換してもよい。

(2) 置換基Qが基 (ii) である式 (IIa') の化合物は、式 (V') の化合物を含む反応液に、必要ならばピリジンなどの塩基存在下、式 $R^{34}COH a 1$  ( $H a 1$  および $R^{34}$ は前記と同様の内容を表す) または式 $(R^{34}CO)_2O$  ( $R^{34}$ は前記と同様の内容を表す) で表されるアシル化剤を加えることにより製造できる。

また、置換基Qが基 (ii) である式 (IIa') の化合物は、式 (V') の化合物と $R^{34}COOH$  ( $R^{34}$ は前記と同様の内容を表す) との縮合反応によっても製造できる。このときに用いられる縮合剤としてはジシクロヘキシルカルボジイミド、ピリジン誘導体、およびリン酸誘導体などの活性エステル化剤、または塩化チオニル、オキシ塩化リンなどの脱水剤が好ましい。

さらに、下記 (4) に記載した方法で合成することができる置換基Qがハロゲン原子である化合物 (IIa') と、式 $R^{34}COOH$  ( $R^{34}$ は前記と同様の内容を表す) で表されるカルボン酸のナトリウム塩またはカリウム塩とを反応に関与しない溶媒中、テトラニーチルアンモニウムプロミドの存在下において反応させることによっても製造できる。置換基Qは、さらに別の置換基に変換してもよい。

(3) 置換基Qが基 (iii) である式 (IIa') の化合物は、(1) で得られた式 (IIa') の化合物 ( $R^2 \sim R^5$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、および $R^{33}$ は前記と同様の内容を表し、Qは $-OCOR^{71}$  ( $R^{71}$ は前記と同様の内容を表す) を表す) を、必要ならば単離し、式 $R^{35}R^{36}NH$  ( $R^{35}$ および $R^{36}$ は前記と同様の内容を表す) のアミンと反応させることによって製造できる。

(4) 置換基Qが基 (iv) であるか、あるいはハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコ

キシ基である式 (IIa') の化合物は、化合物 (V') を含む上記反応液に式  $(R^{37}O) (R^{38}O) POCl$  で表されるクロロリン酸エステル、式  $R^{73}OH$  ( $R^{73}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基を表す) で表されるアルコール、または塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化剤を加えることによりそれぞれ製造できる。上記反応は、通常 0.1 時間～48 時間、-20℃～100℃の温度で行うことができる。

これらの、化合物 (V') で表されるヘミアセタールを経由する方法で合成された式 (IIa') の化合物は、いずれもトリアゾールの 2 位置換体として得られる。

#### ＜製造法 C ＞

置換基 Q が基 (i) である式 (IIa') の化合物は、前記式 (V) の化合物を、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチルのような有機溶媒中で、 $R^{31}R^{32}C=O$  ( $R^{31}$  および  $R^{32}$  は前記と同様の内容を表す) の化合物（例えば、イソブチルアルデヒド）と、-20～100℃、好ましくは 22～28℃において反応させることにより式 (V') の化合物を得、次いで、式 (V') の化合物に、同一系内で  $HalCOOR^{33}$  ( $Hal$  および  $R^{33}$  は前記と同様の内容を表す) の化合物（例えば、クロロ炭酸イソプロピル）を、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムのような炭酸アルカリ金属、並びにヨウ素化ナトリウムおよびヨウ素化カリウムのようなヨウ素化アルカリ金属とともに、25～60℃において反応させた後、後処理、結晶化により、製造することができる。結晶化溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどの低級アルコールが挙げられ、これらは水と混合しても良い。

この方法により合成された式 (IIa') の化合物は、いずれもトリアゾールの 2 位置換体として得られる。この方法は、高価で不安定な 1, 1' -カルボニルジイミダゾールを反応試薬として使用しない点、1, 1' -カルボニルジイミダ

ゾール由来の反応副生成物が生じない点、（高純度かつ）高収率のQが基（i）である式（II a'）の化合物が得られる点で有利である。

＜製造法D＞

置換基Qが基（i）である式（II a'）の化合物は、また、前記式（V）化合物と前記式（IV）の化合物（例えば、1-クロロ-2-メチルプロピル-イソプロピルカーホネート）とを直接反応させることによっても製造できる。

反応は式（V）の化合物をアセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミドのような有機溶媒中、式（IV）の化合物と、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基並びにヨウ素化ナトリウム、ヨウ素化カリウムのようなヨウ素化アルカリ金属と共に、25～60℃において、1～70時間行うことができる。

式（II a'）の化合物は、通常の精製法、例えば、溶媒抽出、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製できる。

この方法により合成された式（II a'）の化合物は、いずれもトリアゾールの2位置換体として得られる点で有利であるが、このことは反応系にヨウ素化アルカリ金属を加えたことに起因すると思われる。また、この方法は、式（II a'）の化合物が式（V）の化合物から1回の反応工程で簡便に得られる点で有利である。更に、製造法BおよびCにおいて式（V）の化合物に反応させるR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>C=Oのケトンまたはアルデヒド中に含まれる不純物（例えば、イソブチルアルデヒド中のイソ酪酸）に由来する副生成物の生成を回避でき、高純度の式（II a'）の化合物が得られる点でも有利である。

式（II a）の化合物の合成（2）

式（II a）の化合物は、また、式（VI）の化合物をニトロ化することにより製造できる。ニトロ化反応は、（濃）硝酸、または発煙硝酸のようなニトロ化剤存在下、無溶媒または反応に関与しない溶媒（例えば、無水酢酸、濃硫酸、塩化メ

チレン、クロロホルムなど) 中、-10~50°Cで、10分~24時間反応させることにより行うことができる。

式(VI)の化合物は、式(VII)の化合物のトリアゾール基に置換基-CQR<sup>3</sup><sup>1</sup>R<sup>32</sup>を導入することによって製造できる。置換基-CQR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>は、製造法A、B、C、またはDに従って導入できる。

式(VII)の化合物は、式(VIII)の化合物を脱保護することにより製造できる。

脱保護は、D. R. Buckle and C. J. M. Rockell, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 627(1982)、F. E. Nielsen, E. B. Pedersen, J. Heterocycl. Chem., 22, 1693(1985)に記載されている方法に従って行うことができる。具体的には、脱保護は、R<sup>61</sup>がベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、4-メトキシベンジル基、3, 4, 5-トリメトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル基、およびトリメチルシリル基の場合には、希塩酸、希硫酸などの鉱酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸と単独で、または反応に関与しない溶媒(例えば、塩化メチレン、トルエン)で希釈したものとを、15~80°Cで、1~24時間反応させることにより実施できる。

式(VII)の化合物はまた、式(XII)の化合物を式(XIII')の化合物と反応に関与しない溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、トルエン等)中、-78~100°Cで15分~24時間反応させることによって製造できる。式(XIII')の化合物は、式(X')で表されるナトリウムアジド、種々のアルキルシリルアジド、種々のアルキルスズアジドなどの金属アジ化化合物とアセチレンジカルボン酸ジエステルとを反応させることによって容易に製造できる。

式(VII)の化合物はまた、式(IX)の化合物と式(X')で表される金属アジ化化合物と共に関与しない溶媒(例えば、水、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、塩化メチレン、アセトン、トルエン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)中、0~120°Cで、1~24時間反応させることで製造できる。

式 (VIII) の化合物の合成

式 (VIII) の化合物は、式 (IX) の化合物を式 (X) のパラメトキシベンジルアジド等のアジ化有機化合物と反応させることにより製造できる。反応は式 (IX) の化合物と式 (X') の化合物との反応に従って製造できる。

式 (IX) の化合物は、式 (XI) の化合物を、塩素、臭素、又はヨウ素と共に反応に関与しない溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、塩化メチレン、酢酸、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）中、-10～30℃で10分～24時間反応させ、得られたハロゲン化物を更にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キノリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基と無溶媒で、又は反応に関与しない溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、塩化メチレン、アセトン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）中、0～50℃で1～24時間反応させることによって、製造できる。

式 (XI) の化合物は、例えば、Eur. J. Med. Chem., 23, 45 (1988) や米国特許第4562068号に記載された方法により製造することができる。

式 (VIII) の化合物は、また、式 (XIV) のハロゲン化ベンゼン化合物を式 (XII) の有機金属化合物（例えば、Mはリチウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、沃化マグネシウム、臭化亜鉛、沃化亜鉛、臭化カドミウム、沃化カドミウム、銅などを表す）に変換し、次いで、式 (XII) の化合物を式 (XIII) の化合物と反応に関与しない溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、トルエンなど）中、-78～100℃で15分～24時間反応させることによっても製造することができる。式 (XIII) の化合物は、例えば、J. Heterocyclic Chem., 21, 1669 (1984) に記載されている方法に従って合成したアジ化化合物 (X) とアセチレンジカルボン酸ジエステルとを反応させることによって容易に製造できる。

### 式 (V) の化合物の合成

式 (V) の化合物は式 (XV) の化合物を脱保護することにより製造できる。脱保護は、式 (VIII) の化合物を脱保護して式 (VII) の化合物を製造する方法に従って行うことができる。

式 (V) の化合物はまた、式 (XVI) の化合物を、式 (X') の化合物と反応させることによっても製造できる。反応は式 (IX) の化合物と式 (X') の化合物と反応させる方法に従って行うことができる。

式 (V) の化合物はまた、式 (VII) の化合物をニトロ化することによっても製造できる。ニトロ化は式 (VI) の化合物をニトロ化して式 (IIa) の化合物を製造する方法に従って行うことができる。

式 (XV) の化合物は、式 (XVI) の化合物を、式 (X) の化合物と反応させることにより製造できる。反応は式 (IX) の化合物を式 (X) の化合物と反応させる方法に従って行うことができる。

式 (XVI) の化合物は、式 (XI) の化合物から式 (IX) の化合物を製造する方法に従って、式 (XVII) の化合物から製造できる。

式 (XVII) の化合物は、例えば、Eur. J. Med. Chem., 23, 45 (1988) や米国特許第 4 5 6 2 0 6 8 号に記載された方法により製造できる。

式 (XV) の化合物は、また、式 (VIII) の化合物をニトロ化することによっても製造できる。ニトロ化は式 (VI) の化合物をニトロ化して式 (IIa) の化合物を製造する方法に従って行うことができる。

式 (XV) の化合物は、更にまた、例えば、WO 95/18130 号に記載の方法に従って製造することもできる。

### 医薬組成物

本発明による式 (I) の化合物を実験動物に対して経口投与したところ、式 (III) の化合物を単独で投与した場合と比較して、高濃度の式 (III) の化合物が血漿中に検出された。式 (III) の化合物がアレルギー疾患の治療剤として用いることができることは、WO 95/18130 号、WO 97/00258 号に

示されている。式(I)の化合物は、消化管を含む各種粘膜を透過後、生体内で式(III)の化合物に変換され、その薬効である抗アレルギー作用を発現する。

本発明による化合物は、アレルギー疾患、例えば、気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、の治療薬として用いることができる。なお、本明細書において、「治療」とは「予防」を含む。

本発明による化合物を経口投与する場合には、公知の薬学的に許容される賦形剤（例えば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、リン酸カルシウム等）、結合剤（例えば、デンプン、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等）、崩壊剤（カルメロースカルシウム、炭酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）などを用いることにより、医療に通常供される錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ドライシロップ剤や、または常法によるシロップを含む各種液剤の形態に処方できる。さらに、これらの各種製剤は、長時間にわたって作用が持続する徐放性製剤とすることもできる。

式(III)で表される化合物の抗アレルギー作用を中心とする薬理活性を考慮すれば、本発明による化合物は経口投与以外の投与経路を介した各種の治療に適用できる。そのための剤型としては、舌下錠、坐剤、吸入剤、点鼻剤、点眼剤、さらに経皮吸収製剤としての貼付剤または軟膏・クリーム剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%濃度である。

アレルギー疾患の治療のための投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、経口投与製剤、舌下錠または坐剤の場合は本発明による化合物またはその塩若しくは溶媒和物を1日量として0.05～5g、好ましくは0.1～1.0gを1～3回に分割して投与できる。その他の剤型に関しては、その用途に応じて適宜増減して処方できる。

実施例

以下、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

合成例1

7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、-78°Cで、ジイソプロピルアミン (6. 0ml, 42. 8mmol) のテトラヒドロフラン (75ml) 溶液に、1. 5N ブチルリチウム (26. 8ml, 40. 2mmol) を加え、1時間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (3. 4ml, 33. 5mmol) と、4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (5. 0g, 23. 7mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液とを順に加え、-78°Cでさらに1. 5時間攪拌した。反応液に酢酸 (7. 0ml, 122mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、油状の4-ヒドロキシ-4- (4, 5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル) -2-ブチン酸エチル (8. 59g) を得た。得られた4-ヒドロキシ-4- (4, 5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル) -2-ブチン酸エチルをトルエン (80ml) に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド (11. 6g, 71. 1mmol) を加え、100°Cで一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) により精製した。

溶出液中で析出した沈殿を濾取して、4- (ヒドロキシ- (4, 5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル) メチル) -1- (4-メトキシベンジル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸エチル (a-1: 低極性の生成物 (L P))

) と、5-(ヒドロキシ-4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)メチル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(a-2:高極性の生成物(MP))との1:5の混合物(2.60g, 23%)を得た。またこのときの濾液を減圧下濃縮することにより、化合物(a-1: (LP))と化合物(a-2: (MP))との2.5:1の混合物が得られた(4.68g, 42%)。

a-1 (LP), a-2 (MP) の2.5:1の混合物  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38 (15/7H, t), 1.39 (6/7H, t), 3.56 (6/7H, s), 3.72 (6/7H, s), 3.78 (15/7H, s), 3.91 (6/7H, s), 3.97 (15/7H, s), 3.99 (15/7H, s), 4.41 (4/7H, q), 4.44 (10/7H, q), 4.97 (5/7H, d), 5.07 (2/7H, d), 5.48 (2/7H, d), 5.78 (5/7H, d), 5.71 (2/7H, d), 5.84 (5/7H, d), 6.32 (2/7H, s), 6.83 (10/7H, d), 6.67 (4/7H, d), 6.99 (4/7H, d), 7.07 (2/7H, d), 7.21 (10/7H, d), 7.48 (2/7H, s), 7.51 (5/7H, s), 7.71 (5/7H, s).

EIMS: m/z 472 (M<sup>+</sup>).

(b) 前記(a)で得られた化合物a-1と化合物a-2との2.5:1の混合物(4.63g, 9.80mmol)の塩化メチレン(100ml)溶液に、二酸化マンガン(14g)を加え、室温で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン(4.6g)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製して、褐色結晶状粉末の1-(4-メトキシベンジル)-4-(4,5-ジメトキシ-2-ニト

ロベンゾイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸エチル (b-1 : LP) (2. 75 g, 60%)を得、さらに褐色結晶状粉末の1-(4-メトキシベンジル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (b-2 : MP) (1. 12 g, 24%)を得た。

b-1 (LP) :

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1. 38 (3H, t), 3. 78 (3H, s), 3. 98 (3H, s), 4. 02 (3H, s), 4. 43 (2H, q), 5. 72 (2H, s), 6. 85 (2H, d), 6. 99 (1H, s), 7. 24 (2H, d), 7. 69 (1H, s).

SIMS : m/z 471 (M<sup>+</sup>+1).

b-2 (MP) :

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1. 19 (3H, t), 3. 79 (3H, s), 3. 91 (3H, s), 4. 00 (3H, s), 4. 10 (2H, q), 5. 79 (2H, s), 6. 80 (1H, s), 6. 88 (2H, d), 7. 42 (2H, d), 7. 52 (1H, s).

EIMS : m/z 470 (M<sup>+</sup>).

(c) 前記 (b) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸エチル (b-1) (3. 04 g, 6. 46 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液 (13 ml) を加え、室温で3. 5時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水を加えた。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、水、および飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、淡黄色油状の1-(4-メトキシベンジル)-4-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベン

ゾイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1' : LP) (2. 55 g, 89%)を得た。次いで得られた1-(4-メトキシベンジル)-4-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1' : LP) (1. 07 g, 2. 42 mmol)を、エタノール (50 ml)と、酢酸エチル (50 ml)との混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素 (129 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、析出した結晶を溶かした後、セライトでろ過し、濾液を減圧濃縮して、4-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1 : LP) (1. 06 g, 100%)を得た。

c-1' (LP) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3. 78 (3H, s), 3. 99 (3H, s), 4. 06 (3H, s), 6. 02 (2H, s), 6. 84 (2H, d), 6. 94 (1H, s), 7. 40 (2H, d), 7. 76 (1H, s), 13. 80 (1H, br s).

SIMS: m/z 443 (M<sup>+</sup>+1).

c-1 (LP) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3. 78 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 6. 06 (2H, s), 6. 11 (1H, s), 6. 86 (2H, d), 7. 45 (2H, d), 8. 58 (1H, s).

SIMS: m/z 413 (M<sup>+</sup>+1).

同様に、前記 (b) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (b-2) (3. 12 g, 6. 63 mmol)を、テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液中で、1N水酸化ナトリウム水溶液 (13 ml)

を用いて、室温で3.5時間加水分解して、黄色結晶状粉末の1-(4-メトキシベンジル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2': MP) (2.32 g, 79%)を得た。

c-2' (MP) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.54 (1H, s).

SIMS: m/z 443 (M<sup>+</sup>+1).

(d) アルゴン雰囲気下、4-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1) (1.05 g, 2.55 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、氷冷下でトリブチルアミン (0.64 mL, 2.69 mmol)、2-フルオロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート (793 mg, 2.80 mmol)、そして3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-2-オン (453 mg, 3.06 mmol) を順に加え、氷冷下で1時間、さらに室温で2時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテル、水で洗浄した後乾燥して、淡黄色結晶状粉末の7,8-ジメトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1: LP) (477 mg, 48%)を得た。

d-1 (L P) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.72 (3H, s), 3.84 (6H, s), 6.09 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.16 (1H, s), 7.30 (2H, d), 7.67 (1H, s), 11.33 (1H, s).

EIMS: m/z 394 (M<sup>+</sup>).

(e) 7, 8-ジメトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン(d-1) (471mg, 1.19mmol) に、アニソール(0.5ml) とトリフルオロ酢酸(5.0ml) とを加え、60℃で3時間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去した。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテル、および水で洗浄した後乾燥して、黄色粉末の標記化合物7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン(e) (319mg, 98%)を得た。この7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン(e) (238mg, 0.867mmol) に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶解し、これをダイアイオンHP-20(水:アセトン=9:1)を用いて精製して、淡黄色粉末の標記化合物: 7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピンのナトリウム塩(e') (231mg, 90%)を得た。

e;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.70 (1H, s), 11.23 (1H, s).

SIMS: m/z 275 (M<sup>+</sup>+1).

e';

FDMS: m/z 274 (M<sup>+</sup>-Na+1).

合成例25-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリ  
アゾール-4-カルボン酸エチル

1-(4-メトキシベンジル)-4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸エチル(合成例1、b-1)と1-(4-メトキシベンジル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例1、b-2)の約1:1混合物(4.4g)のトリフルオロ酢酸(10ml)溶液にアニソール(1ml)を加え、60°Cで10時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去しトルエン共沸した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥し5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(3.12g, 95%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.42 (3H, t), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.47 (2H, q), 7.02 (1H, s), 7.67 (1H, s).

合成例34-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸エチルおよび 5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

(a) アルゴン雰囲気下、-78°Cでジイソプロピルアミン(5.0ml, 36.0mmol)のテトラヒドロフラン(75ml)溶液に、1.5N ブ

チルリチウム (22. 6 ml, 33. 8 mmol) を加え、1時間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (2. 9 ml, 28. 2 mmol) と 5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (4. 5 g, 18. 8 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液とを順に加え、-78°C でさらに 1. 5 時間攪拌した。反応液に酢酸 (5. 9 ml, 102 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状物として 4-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブチン酸エチル (7. 27 g) を得た。得られた 4-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブチン酸エチルをトルエン (60 ml) に溶解し、これに 4-メトキシベンジルアジド (9. 2 g, 56. 4 mmol) を加え、100°C で一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 2) により精製して、4-(1-ヒドロキシ-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル) メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸エチル (a-1: 低極性の生成物 (LP)) と、5-(1-ヒドロキシ-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル) メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (a-2: 高極性の生成物 (MP)) との 1: 1 の混合物 (7. 01 g, 75%) を得た。

a-1 (LP), a-2 (MP) の 1: 1 の混合物;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1. 34~1. 55 (9H, m), 3. 59 (1H, d), 3. 77 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 4. 4

1 (2H, q), 4. 69~4. 76 (1H, m), 5. 81 (1H, s),  
 5. 83 (1H, s), 6. 82 (2H, d), 6. 93 (1H, d), 7. 2  
 0 (2H, d), 7. 43 (1H, s), 7. 67 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  501 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた化合物 (a-1) と化合物 (a-2) との1:1の混合物 (7. 01 g, 14. 02 mmol) の塩化メチレン (160 ml) 溶液に、活性二酸化マンガン (2.4 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し、塩化メチレンで洗浄した後、溶媒を減圧留去して、泡状物として 4-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシン酸エチル (b-1 : LP) と、5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (b-2 : MP) の1:1との混合物 (6. 98 g, 100%) を得た。

b-1 (LP), b-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1. 17 (3/2H, t), 1. 37  
 ~1. 43 (9/2H, m), 3. 78 (3H, s), 3. 97 (3/2H, s),  
 3. 99 (3/2H, s), 4. 08 (1H, q), 4. 42 (1H, q),  
 4. 55~4. 60 (1/2H, m), 4. 67~4. 72 (1/2H, m),  
 5. 70 (1H, s), 5. 78 (1H, s), 6. 79 (1/2H, s),  
 6. 84~6. 88 (2H, m), 6. 97 (1/2H, s), 7. 24 (1H,  
 d), 7. 42 (1H, d), 7. 52 (1/2H, s), 7. 67 (1/2H,  
 s).

EIMS:  $m/z$  498 ( $M^+$ ).

中間体1 4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル

氷冷した4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸メチル(201mg, 0.8mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に臭素(0.05ml)の塩化メチレン(5ml)溶液を20分間かけて滴下し、1時間氷冷攪拌した後、反応温度を室温まで昇温した。反応液を常法処理すると、無色泡状の2, 3-ジブロモ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソブタン酸メチル(332mg, 100%)がジアステレオ混合物(混合比 61:39)として得られた。このジアステレオ混合物を分離することなく次の反応に用いた。

主成分:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.74 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.83 (1H, d), 5.44 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.64 (1H, dd).

EIMS:  $m/z$  411 ( $M^+ + 1$ ).

副成分:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.96 (1H, d), 5.62 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.64 (1H, dd).

EIMS:  $m/z$  411 ( $M^+ + 1$ ).

上記で得られた2, 3-ジブロモ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソブタン酸メチル(49mg, 0.1mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液にトリエチルアミン(27mg)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を加え、室温で15分間攪拌した後、2時間攪拌下加熱還流した。常法処理後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製すると黄色結晶の標題化合物(21mg, 71%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s)

, 3. 99 (3H, s), 6. 94 (1H, d), 7. 56 (1H, d), 7. 82 (1H, dd).

EIMS: m/z 248 (M<sup>+</sup>).

中間体2 4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸エチル

中間体1と同様にして、4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸エチル (4. 8 g, 18 mmol) の塩化メチレン (500 ml) 溶液と臭素 (1. 1 ml) の塩化メチレン (100 ml) 溶液から、無色泡状の 2, 3-ジブロモ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソブタン酸エチル (7. 3 g, 95%) をジアステレオ混合物 (混合比 63:37) として得た。このジアステレオ混合物を分離することなく次の反応に用いた。

主成分: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1. 24 (3H, t), 3. 94 (3H, s), 3. 97 (3H, s), 4. 20 (2H, q), 4. 84 (1H, d), 5. 46 (1H, d), 6. 93 (1H, d), 7. 51 (1H, d), 7. 66 (1H, dd).

EIMS: m/z 424 (M<sup>+</sup>).

副成分: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1. 38 (3H, t), 3. 96 (3H, s), 3. 98 (3H, s), 4. 36 (1H, q), 4. 97 (1H, d), 5. 65 (1H, d), 6. 94 (1H, d), 7. 59 (1H, d), 7. 67 (1H, dd).

EIMS: m/z 424 (M<sup>+</sup>+1).

上記で得られた2, 3-ジブロモ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソブタン酸エチル (4. 76 g, 11. 2 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液とトリエチルアミン (4 g) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を、中

間体1と同様に反応処理し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)にて精製すると黄色結晶の標題化合物(2.4g, 82%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.37 (3H, t), 3.94 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.35 (2H, q), 6.95 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.83 (1H, dd).  
 $\text{EIMS}$  :  $m/z$  262 ( $\text{M}^+$ ).

中間体3 4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル

中間体1と同様にして、4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル(199mg, 0.6mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液と臭素(0.04ml)の塩化メチレン(5ml)溶液から、淡褐色油状の2,3-ジブロモ-4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-4-オキソブタン酸エチル(337mg, 100%)をジアステレオ混合物(混合比 2:1)として得た。このジアステレオ混合物を分離することなく次の反応に用いた。

主成分:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.32 (3H, t), 4.01 (6H, s), 4.31 (2H, q), 5.03 (1H, d), 5.52 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.63 (1H, s).

副成分:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.34 (3H, t), 4.01 (6H, s), 4.31 (2H, q), 4.91 (1H, d), 5.25 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.65 (1H, s).

上記生成物(90mg, 0.2mmol)の塩化メチレン(1ml)溶液にジイソプロピルエチルアミン(74 $\mu$ l)を作用させ、得られた粗生成物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製すると黄色結晶状粉末の標題化合物（17mg, 29%）が得られた。

この化合物は合成例1に記載の4-ヒドロキシ-4-（4, 5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル）-2-ブチン酸エチルを塩化メチレン中、活性二酸化マンガンで通常の反応条件下（例えば、室温で10時間）酸化しても得ることができ

る。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.36 (3H, t), 4.01 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.27 (2H, q), 7.06 (1H, s), 7.55 (1H, s).

中間体4 5-（3, 4-ジメトキシベンゾイル）-1-（4-メトキシベンジル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル、および4-（3, 4-ジメトキシベンゾイル）-3-（4-メトキシベンジル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸メチル

4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-4-オキソ-2-ブチン酸メチル（47mg, 0.2mmol）（中間体1）のトルエン（1ml）溶液に4-メトキシベンジルアジド（37mg, 0.2mmol）のトルエン（1ml）溶液を加え、100°Cで18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製すると標題化合物（低極性無色油状物（30mg, 39%）と高極性淡黄色泡状化合物（40mg, 51%）を得た。

低極性化合物： $^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  :  $\delta$  3.71 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.80 (2H, d), 6.82 (1H, d), 7.26 (2H, d), 7.58 (1H, dd), 7.62 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  411 ( $M^+$ ).

高極性化合物:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.60 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.57 (2H, d), 6.60 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.99 (2H, d), 7.25 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  412 ( $M^++1$ )

中間体5 5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

中間体4と同様に、4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸エチル(中間体2) (2.4g, 9.2mmol)のトルエン(80ml)溶液に4-メトキシベンジルアジド(1.8g)のトルエン(10ml)溶液を加え、100°Cで18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル、および4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-3-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸エチルの混合物として得られた油状物を精製することなく、次の反応に用いた。

主成分:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.08 (3H, t), 3.68 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.18 (2H, q), 5.51 (2H, s), 6.64 (2H, d), 6.67 (1H, d), 6.86 (2H, d), 7.07 (1H, dd), 7.31 (1H, d).

副成分:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.14 (3H, t), 3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.24 (2H, q), 5.82 (2H, s), 6.85~6.90 (3H, m), 7.33 (2

H, d), 7.63 (1H, dd), 7.68 (1H, d).

上記の粗生成物、トリフルオロ酢酸 (7.9m1) およびアニソール (1.2g) の混合物を 90°C で 2 時間加熱攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、その水層を塩酸で中和後、酢酸エチルで再度抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去すると淡黄色固体の標題化合物 (2.9g, 2 工程で 91%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.23 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.31 (2H, q), 5.59 (2H, s), 6.87 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 7.62 (1H, d).

中間体 6 5 (または 4) - (3, 4-ジメトキシベンゾイル) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 (または 5) - カルボン酸エチル

(a) アルゴン雰囲気下、4-ブロモベラトロール (50  $\mu\text{l}$ , 0.35mmol) のテトラヒドロフラン (1.5m1) 溶液にブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.58 M, 0.24m1, 0.39mmol) を -78°C にて加えた。15 分後、この溶液を 1 - (4-メトキシベンジル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4, 5 - ジカルボン酸ジエチル (117mg, 0.35mmol) のテトラヒドロフラン (1m1) 溶液に -78°C にて加え 40 分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると単一の標題化合物 (60mg, 40%) が得られた。この化合物のシリカゲル薄層クロマトグラフィーの  $R_f$  値、および  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは中間体 5 のトリアゾール化で得られ

る2種の位置異性体混合物のうちの主成分のそれらと完全に一致した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.08 (3H, t), 3.68 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.18 (2H, q), 5.51 (2H, s), 6.64 (2H, d), 6.67 (1H, d), 6.86 (2H, d), 7.07 (1H, dd), 7.31 (1H, d).  
 $\text{EIMS}$  :  $m/z$  425 ( $\text{M}^+$ ).

(b) アルゴン雰囲気下、マグネシウム (33mg, 1.36mg原子) のテトラヒドロフラン (1ml) 混合物に4-ブロモベラトロール (183mg, 0.84mmol) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液を室温にて加えた。20分後、反応溶液を30分間加熱環流した。ヨウ素を少量加えさらに20分間攪拌した反応溶液を、1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4,5-ジカルボン酸ジエチル (218mg, 0.84mmol) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液に氷冷下で加えた。反応溶液を昇温し室温で3日間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。反応混合物を(a)と同様に処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標題化合物 (68mg, 19%)を得た。

中間体7 5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル  
および4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸エチル

中間体4と同様に、中間体3の方法で合成した4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル (17mg, 0.055mmol) のトルエン (1ml) 溶液に4-メトキシベンジルアジド (19mg) を加え、60°Cで20時間攪拌し、反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製すると黄色結晶状粉末（低極性生成物：高極性生成物=2:3の混合物）（1.9mg, 73%）が得られた。この生成物のシリカゲル薄層クロマトグラフィーのR<sub>f</sub>値、および<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>）スペクトルは合成例1、b-1およびb-2の化合物（前者が高極性生成物、後者が低極性生成物）のそれらと完全に一致した。

中間体8 5-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

中間体5に記載の方法で得られた5-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（7.7g, 25mmol）の塩化メチレン（115ml）溶液に、アルゴン雰囲気下-20℃で、パラトルエンスルホン酸・一水和物（4.82mg, 2.5mmol）、イソブチルアルデヒド（3.4ml, 37mmol）を加えた。-20℃で1時間攪拌した後、カルボニルジイミダゾール（6.2g, 38mmol）を加え、更に-20℃で1時間攪拌した。イソプロピルアルコール（20ml）を加えてから-30℃まで冷却し、トリフルオロ酢酸（5.8ml, 75mmol）を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液を常法処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製すると無色液状の標題化合物（10.9g, 93.4%）が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.87 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.27 (3H, t), 1.28 (3H, d), 1.33 (3H, d), 2.76 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.34 (2H, q), 4.90 (1H, sept), 6.54 (1H, d), 6.89 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.64 (1H, s).

TSPMS :  $m/z$  464 ( $M^+ + 1$ ).

中間体9 5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

中間体8で得られる5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(8.6 mg, 0.19 mmol)に、氷冷下、70%硝酸(1 ml)を加えた。同温で30分攪拌した後、反応液を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると標題化合物(4.9 mg, 52%)が単一物として得られた。この生成物のシリカゲル薄層クロマトグラフィーのR<sub>f</sub>値、および<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは実施例20(a)に記載した標題化合物のそれらと一致した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.72 (3H, d), 1.05 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.44 (3H, t), 2.56 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.49 (2H, q), 4.85 (1H, m), 6.35 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.62 (1H, s).

実施例1

1-(1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]

ベンゾアゼピン(1位置換体)および2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(2位置換体)および3-(1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(3位置換体)

アルゴン雰囲気下、7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(合成例1)(1.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20m1)に、1-ヨードエチル イソプロピル カーボネート(2.82g)、炭酸水素ナトリウム(919mg)を加え、60℃で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で繰り返し精製することにより溶出順に3位置換体(275mg)、2位置換体(55mg)および1位置換体(66mg)をそれぞれ黄色粉末として得た。

1-(1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]  
ベンゾアゼピン(1位置換体)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13): δ 1.24(3H, d), 1.29(3H, d), 2.14(1H, d), 3.98(3H, s), 4.08(3H, s), 4.80~4.90(2H, m), 7.10(1H, s), 7.74(1H, s), 7.

8.0 (1H, q), 11.07 (1H, s).

2- (1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル) -7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (2位置換体)

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.27 (3H, d), 1.31 (3H, d), 2.06 (1H, d), 4.00 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.85~4.95 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.13 (1H, q), 7.87 (1H, s), 9.97 (1H, s).

3- (1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル) -7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (3位置換体)

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.21 (3H, d), 1.29 (3H, d), 2.12 (1H, d), 4.00 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.75~4.85 (2H, m), 6.57 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.91 (1H, q), 8.86 (1H, s).

### 実施例2

7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1- (ピバロイルオキシメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (1位置換体)

および7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2- (ピバロイルオキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (2位置換体) および7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-3- (ピバロイルオキシメチル) -3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (3位置換体)

実施例1の方法に従って、1-ヨードエチル イソプロピル カーボネートのかわりにピバロイルオキシメチルクロリドおよびヨウ化ナトリウムを用い、7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (合成例1) (296mg) より標題化合物 (345mg, 89%) を3種の混合物として得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、黄色粉末の3種の異性体を分離した。

7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1- (ピバロイルオキシメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (1位置換体)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1. 13 (9H, s), 3. 85 (6H, s), 6. 74 (2H, s), 7. 18 (1H, s), 7. 70 (1H, s), 11. 48 (1H, s).

7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2- (ピバロイルオキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (2位置換体)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1. 16 (9H, s), 3. 84 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 6. 54 (2H, s), 7. 17 (1H, s), 7. 64 (1H, s), 11. 17 (1H, s).

7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-3- (ピバロイルオキシメチル) -3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (3位置換体)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1. 12 (9H, s), 3. 83 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 6. 70 (2H, s), 7. 20 (1H, s), 7. 59 (1H, s), 11. 29 (1H, s).

実施例3

2-(エトキシカルボニルオキシメチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),  
10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾア  
ゼピン

(3a) アルゴン雰囲気下、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(70mg)とp-トルエンスルホン酸一水和物(17mg)を塩化メチレン(10ml)に懸濁させ、パラホルムアルデヒド(6mg)を加え30分間室温で攪拌した。ピリジン(0.05ml)とクロロロギ酸エチル(0.04ml)を加え、室温で1時間攪拌した。さらにピリジン(0.02ml)とクロロロギ酸エチル(0.04ml)を加え、10分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル(15ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加え分液処理した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)および飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、淡黄色泡状の2-(エトキシカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(48mg, 53%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.31 (3H, t), 1.44 (3H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.25 (2H, q), 4.49 (2H, q), 6.21 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.66 (1H, s).

EIMS: m/z 452 (M<sup>+</sup>).

(3b) 上記(3a)で得られた2-(エトキシカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(45mg)を酢酸エチル(1ml)に溶解

## 61

し、水酸化パラジウム (15 mg) を加え水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮し、黄色油状の5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(エトキシカルボニルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (40 mg, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.27 (3H, t), 1.33 (3H, t), 3.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.27 (2H, q), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.38 (2H, s), 6.49 (2H, br s), 6.76 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  422 ( $M^+$ ).

(3c) 上記(3b)で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(エトキシカルボニルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (40 mg) を酢酸 (2 ml) に溶解し、100°Cで2時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に水を加えて析出した沈殿を濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後乾燥し、黄色結晶状粉末の標題化合物 (20 mg, 56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  1.23 (3H, t), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.22 (2H, q), 6.56 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.2 (1H, br s).

EIMS:  $m/z$  376 ( $M^+$ ).

#### 実施例4

2-(イソブトキシカルボニルオキシメチル)-7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(4 a) 実施例3(3a)の方法に従って、クロロギ酸エチルのかわりにクロロギ酸イソブチルを用いることにより、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(140mg)から淡黄色油状の2-(イソブトキシカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(172mg, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.92~0.96 (6H, m), 1.44 (3H, t), 1.93~2.04 (1H, m), 3.90~3.98 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.21 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.65 (1H, s).  
 EIMS:  $m/z$  480 ( $M^+$ ).

(4 b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(4a)で得られた2-(イソブトキシカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(170mg)より黄褐色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソブトキシカルボニルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(148mg, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.93~0.96 (6H, m), 1.27 (3H, t), 1.95~2.02 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.99 (2H, d), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.38 (2H, s), 6.49 (2H, br s), 6.76 (1H, s).  
 EIMS:  $m/z$  450 ( $M^+$ ).

(4 c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(4b)で得られた5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソブトキシカルボニ

ルオキシメチル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル (143 mg) より、黄色粉末の標題化合物 (45 mg, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  0.87 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.88~1.95 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.98 (2H, dd), 6.57 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.16 (1H, brs).

EIMS :  $m/z$  404 ( $\text{M}^+$ ).

### 実施例5

2 - (ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル) - 7, 8 - ジメトキシ - 4 (5H), 10 - ジオキソ - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(5a) 実施例3 (3a) の方法に従って、クロロギ酸エチルのかわりにクロロギ酸ヘキシル (0.2 ml) を用いることにより、5 - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - ニトロベンゾイル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル (合成例2) (140 mg) から、淡黄色油状の2 - (ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル) - 5 - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - ニトロベンゾイル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル (168 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.86~0.90 (3H, m), 1.20~1.32 (6H, m), 1.44 (3H, t), 1.58~1.67 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.18 (2H, t), 4.50 (2H, q), 6.20 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS :  $m/z$  508 ( $\text{M}^+$ ).

## 64

(5 b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(5a)で得られた2-(ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(165mg)より黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(149mg, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.88 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.31~1.43 (6H, m), 1.62~1.69 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.37 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.77 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  478 ( $M^+$ ).

(5c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(3b)で得られた5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(145mg)より黄色粉末の標題化合物(88mg, 68%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  0.83 (3H, t), 1.24~1.28 (6H, m), 1.58~1.62 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.17 (2H, t), 6.56 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.16 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  432 ( $M^+$ ).

### 実施例6

2-(n-ブトキシカルボニルオキシメチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾ

アゼピン

(6 a) 実施例3(3a)の方法に従って、クロロギ酸エチルのかわりにクロロギ酸-n-ブチル(0.26ml)を用いることにより、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(140mg)から黄色油状の2-(n-ブトキシカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(166mg, 86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.94 (3H, t), 1.35~1.41 (2H, m), 1.44 (3H, t), 1.61~1.68 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.19 (2H, t), 4.50 (2H, q), 6.20 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.66 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  480 ( $\text{M}^+$ ).

(6 b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(6a)で得られた2-(n-ブトキシカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(160mg)より、黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(n-ブトキシカルボニルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(150mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.83 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.36~1.42 (2H, m), 1.63~1.69 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.38 (2H, s), 6.50 (2H, br), 6.76 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  450 ( $M^+$ ).

(6c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(6b)で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(n-ブトキシカルボニルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(150mg)より黄色粉末の標題化合物(78mg, 64%)を得た。 $^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.87 (3H, t), 1.28~1.36 (2H, m), 1.55~1.62 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, t), 6.56 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.16 (1H, br s).

EIMS:  $m/z$  404 ( $M^+$ ).

### 実施例7

2-(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(7a) 実施例3(3a)の方法に従って、クロロギ酸エチルのかわりにクロロギ酸イソプロピルの1Mトルエン溶液(6ml)を用いることにより、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(700mg)から淡黄色泡状の2-(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルと2-(イソプロポキシカルボニル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの2:1混合物(906mg)を得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.29 (6H, d), 1.43~1.50

(3H, m), 4.01~4.04 (6H, m), 4.47~4.55 (2/3H, m), 5.28~5.35 (1/3H, m), 6.19 (4/3H, s), 7.01 (2/3H, s), 7.04 (1/3H, s), 7.65 (2/3H, s), 7.67 (1/3H, s).

(7b) 上記(7a)で得られた2-(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルと2-(イソプロポキシカルボニル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの2:1混合物(870mg)を実施例3(3a)に従って反応を行った後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、淡黄色泡状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルと5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソプロポキシカルボニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの4:1混合物(612mg)を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.25~1.30 (3H, m), 1.31 (6H, d), 3.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.32~4.39 (2H, m), 4.90~4.96 (4/5H, m), 5.30~5.46 (1/5H, m), 6.14 (1H, s), 6.36 (8/5H, s), 6.49 (2H, br s), 6.77 (1H, s).

(7c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(7b)で得られた5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルと5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソプロポキシカルボニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの4:

1混合物 (610mg) より淡黄色粉末の標題化合物 (450mg, 75%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.25 (6H, d), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.83~4.88 (1H, m), 6.66 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.18 (1H, s).

#### 実施例8

##### 2-(ベンゾイルオキシメチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(8 a) 実施例3(3a)の方法に従って、クロロギ酸エチルのかわりに塩化ベンゾイル (0.28ml) を用いることにより、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2) (210mg) から淡黄色油状の2-(ベンゾイルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの粗生成物 (230mg)を得た。

(8 b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(8a)で得られた2-(ベンゾイルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの粗生成物 (230mg) より黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(ベンゾイルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの粗生成物 (195mg)を得た。

(8 c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(8b)で得られた5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(ベンゾイルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの粗生成物 (1

90 mg) から黄色粉末の標題化合物 (40 mg, 3工程収率 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.80 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.56 (2H, t), 7.62 (1H, s), 7.72 (1H, t), 8.01 (2H, d), 11.14 (1H, br s).

### 実施例9

#### 2-(ラウロイルオキシメチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(9 a) 実施例3 (3 a) の方法に従って、クロロ亜酸エチルのかわりに塩化ラウロイル (0.37 ml) を用いることにより、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (合成例2) (140 mg) から淡黄色油状の2-(ラウロイルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (190 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.88 (3H, t), 1.20~1.30 (16H, m), 1.44 (3H, t), 1.55~1.65 (2H, m), 2.35 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.19 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS: m/z 562 (M<sup>+</sup>).

(9 b) 実施例3 (3 b) の方法に従って、上記 (9 a) で得られた2-ラウロイルオキシメチル-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (172 mg) より黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(ラウロイ

ルオキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (157mg, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.86 (3H, t), 1.24~1.29 (16H, m), 1.27 (3H, t), 1.55~1.65 (2H, m), 2.38 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.36 (2H, s), 6.50 (2H, br s), 6.75 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  532 ( $\text{M}^+$ ).

(9c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(9b)で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(ラウロイルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (150mg)より黄色粉末の標題化合物 (95mg, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  0.83 (3H, t), 1.15~1.20 (16H, m), 1.51 (2H, m), 2.41 (2H, t), 3.84 (3H, s) 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.17 (1H, br s).

EIMS:  $m/z$  486 ( $\text{M}^+$ ).

### 実施例10

#### 7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2-(パルミトイロオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(10a) 実施例3(3a)の方法に従って、クロロキ酸エチルのかわりに塩化パルミトイール (0.49ml)を用いることにより、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2) (140mg)から淡黄色油状の5-(4, 5-ジメト

キシ-2-ニトロベンゾイル) -2-(パルミトイylオキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (194mg, 79%)を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.88 (3H, t), 1.20~1.30 (24H, m), 1.44 (3H, t), 1.55~1.59 (2H, m), 2.35 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.19 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  618 ( $M^+$ ).

(10b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(10a)で得られた5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル) -2-(パルミトイylオキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (190mg)より黄色油状の5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) -2-(パルミトイylオキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (158mg, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.88 (3H, t), 1.24~1.29 (24H, m), 1.27 (3H, t), 1.60~1.65 (2H, m), 2.38 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.36 (2H, s), 6.50 (2H, br s), 6.76 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  588 ( $M^+$ ).

(10c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(10b)で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) -2-(パルミトイylオキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (155mg)より黄色粉末の標題化合物 (117mg, 82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  0.84 (3H, t), 1.14~1.

2.1 (24H, m), 1.51 (2H, m), 2.41 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.18 (1H, br s).

EIMS: m/z 542 (M<sup>+</sup>).

### 実施例11

2-(4-クロロブチリルオキシメチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),  
10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾア  
ゼピン

(11a) 実施例3(3a)の方法に従って、クロロギ酸エチルのかわりに塩化4-クロロブチリル(0.36m1)を用いることにより、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(280mg)から淡黄色泡状の2-(4-クロロブチリルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(312mg, 80%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.45 (3H, t), 2.05~2.14 (2H, m), 2.55~2.64 (2H, m), 3.55~3.60 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.22 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS: m/z 484 (M<sup>+</sup>).

(11b) 実施例3(3b)の方法に従って、2-(4-クロロブチリルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(315mg)より黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(4-クロロブチリル

オキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (270 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.24~1.29 (3H, m), 2.12 (2H, m), 2.60 (2H, t), 3.58~3.61 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.38 (2H, s), 6.51 (2H, br s), 6.74 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  454 ( $\text{M}^+$ ).

(11c) 実施例3 (3c) の方法に従って、5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) -2-(4-クロロプロチリルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (270 mg) より黄色粉末の標題化合物 (180 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  1.96~2.03 (2H, m), 2.38 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.63 (1H, s), 11.14 (1H, br s).

EIMS:  $m/z$  408 ( $\text{M}^+$ ).

### 実施例12

2-(4-アミノベンゾイルオキシメチル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(12a) 実施例3 (3a) の方法に従ってクロロギ酸エチルのかわりに塩化p-ニトロベンゾイル (223 mg) を用いることにより、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カ

ルボン酸エチル（合成例2）（140mg）から淡黄色泡状の5-（4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル）-2-（4-ニトロベンゾイルオキシメチル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（118mg, 56%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.45 (3H, t), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.51 (2H, q), 6.48 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.20 (2H, d), 8.30 (2H, d).

EIMS: m/z 529 (M<sup>+</sup>).

(12b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(12b)で得られた5-（4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル）-2-（4-ニトロベンゾイルオキシメチル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（115mg）より黄褐色油状の5-（2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル）-2-（4-アミノベンゾイルオキシメチル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（100mg, 98%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.29 (3H, t), 3.54 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.15 (2H, brs), 4.33 (2H, q), 6.14 (1H, s), 6.40 (2H, brs), 6.56 (2H, s), 6.56~6.67 (2H, m), 6.76 (1H, s), 7.83~7.91 (2H, m).

EIMS: m/z 469 (M<sup>+</sup>).

(12c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(12b)で得られた5-（2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル）-2-（4-アミノベンゾイルオキシメチル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（102mg）より黄色粉末の標題化合物（54mg, 59%）を得た。 $^1\text{H-NMR}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.21 (2H, s), 6.56 (2H, d), 6.68 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.67 (2H, d), 11.14 (1H, br s).

EIMS: m/z 423 (M<sup>+</sup>).

### 実施例13

7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2-(3-ピリジルカルボニルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(13a) 実施例3(3a)の方法に従って、クロロギ酸エチルのかわりに塩化チオニル(0.06ml)を用いることにより、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(140mg)から淡黄色泡状の2-クロロメチル-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(146mg, 92%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.45 (3H, t), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.66 (1H, s).

EIMS: m/z 398 (M<sup>+</sup>).

(13b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(13a)で得られた2-クロロメチル-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(140mg)より淡黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-クロロメチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(120mg, 93%)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1. 28 (3H, t), 3. 66 (3H, s), 3. 91 (3H, s), 4. 34 (2H, q), 6. 15 (3H, s), 6. 42 (2H, br s), 6. 73 (1H, s). EIMS:  $m/z$  368 ( $M^+$ ).

(13c) 実施例3 (3c) の方法に従って、上記 (13b) で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-クロロメチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (114mg) より淡黄色粉末の2-クロロメチル-7, 8-ジメトキシ-4 ( $5\text{H}$ ), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (66mg, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  3. 84 (3H, s) 3. 85 (3H, s), 6. 68 (2H, s), 7. 17 (1H, s), 7. 64 (1H, s), 11. 16 (1H, br s).

EIMS:  $m/z$  322 ( $M^+$ ).

(13d) 上記 (13c) で得られた2-クロロメチル-7, 8-ジメトキシ-4 ( $5\text{H}$ ), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (47mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (10. 5mg)、ニコチン酸 (20mg)、炭酸カリウム (34mg) を加え、70°Cで1. 5時間攪拌した。放冷後、反応液を常法に従って後処理、分離精製することにより淡黄色粉末の標題化合物 (41mg, 67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  3. 84 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 6. 83 (2H, s), 7. 16 (1H, s), 7. 60 (1H, dd), 7. 64 (1H, s), 8. 35 (1H, ddd), 8. 86 (1H, dd),

9. 12 (1H, d), 11. 16 (1H, b r s).

FABMS: m/z 410 (M<sup>+</sup>+1).

#### 実施例14

7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2-(4-ピリジルカルボニルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(14a) 実施例13 (13d) の方法に従って、ニコチン酸のかわりにイソニコチン酸 (2.4mg) を用いることにより、上記 (13c) で得られた2-クロロメチル-7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (5.2mg) より淡黄色粉末の標題化合物 (3.0mg, 46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.84 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.87 (2H, d), 8.83 (2H, d), 11.18 (1H, b r s).

FABMS: m/z 410 (M<sup>+</sup>+1).

#### 実施例15

2-(1-イソブチリルオキシエチル)-7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(15a) 実施例3 (3a) の方法に従って、パラホルムアルデヒドおよびクロロギ酸エチルのかわりにそれぞれアセトアルデヒド (0.13ml) および塩化チオニル (0.7ml) を用いることにより、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エ

チル（合成例2）（840mg）から淡黄色泡状の2-（1-クロロエチル）-5-（4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（736mg, 74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.45 (3H, t), 2.14 (3H, d), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.42 (1H, q), 7.06 (1H, s), 7.64 (1H, s).  
 $\text{LCMS}$  :  $m/z$  413 ( $M^+ + 1$ ).

(15b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(15a)で得られた2-（1-クロロエチル）-5-（4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（735mg）より淡黄色泡状の5-（2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル）-2-（1-クロロエチル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（545mg, 80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.28 (3H, t), 2.28 (3H, d), 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.35 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.51 (2H, br s), 6.6 (1H, q), 6.75 (1H, s).  
 $\text{LCMS}$  :  $m/z$  383 ( $M^+ + 1$ ).

(15c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(15b)で得られた5-（2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル）-2-（1-クロロエチル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（540mg）より淡黄色粉末の2-（1-クロロエチル）-7, 8-ジメトキシ-4（5H），10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン（426mg, 90%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  2.20 (3H, d), 3.84 (3H,

s), 3. 86 (3H, s), 7. 18 (1H, s), 7. 21 (1H, q), 7. 65 (1H, s), 11. 19 (1H, s). FABMS: m/z 337 ( $M^+ + 1$ ).

(15d) 実施例13 (13d) の方法に従って、クロロ亜酸エチルのかわりにイソ酪酸 (0. 023ml) を用いることにより、上記 (15c) で得られた2-(1-クロロエチル)-7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (67 mg) から淡黄色粉末の標題化合物 (32mg, 41%) を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1. 05 (3H, d), 1. 10 (3H, d), 1. 88 (3H, d), 2. 60~2. 67 (1H, m), 3. 84 (3H, s) 3. 85 (3H, s), 7. 18 (1H, s), 7. 23 (1H, q), 7. 65 (1H, s), 11. 16 (1H, br s).

LCMS: m/z 389 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例16

7, 8-ジメトキシ-2-(4-メトキシフェニルアセトキシメチル)-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(16a) 実施例3 (3a) の方法に従って、クロロ亜酸エチルのかわりに p-メトキシフェニル酢酸 (400mg) と塩化チオニル (0. 88ml) から調製した酸塩化物の塩化メチレン溶液を用いることにより、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (合成例2) (210mg) から淡黄色油状の5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(4-メトキシフェニルアセトキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (210mg,

66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.45 (3H, t), 3.61 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.20 (2H, s), 6.84 (2H, d), 7.03 (1H, s), 7.14 (2H, d), 7.64 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  528 ( $\text{M}^+$ ).

(16b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(16a)で得られた5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(4-メトキシフェニルアセトキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(200mg)より黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(4-メトキシフェニルアセトキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(180mg, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.28 (3H, t), 3.60 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.35 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.37 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.73 (1H, s), 6.84 (2H, d), 7.17 (2H, d).

LCMS:  $m/z$  499 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(16c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(16b)で得られた5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(4-メトキシフェニルアセトキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(175mg)より黄色粉末の標題化合物(118mg, 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.56 (2H, s), 6.85 (2H, d), 7.18 (1H, s), 7.18 (2H, d), 7.65 (1H, s), 11.

17 (1H, br s).

LCMS: m/z 453 (M<sup>+</sup>+1).

### 実施例17

7, 8-ジメトキシ-2-(N-(2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイルオキシメチル)-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン

(17a) 実施例3(3a)の方法に従って、クロロギ酸エチルのかわりにクロロギ酸-p-ニトロフェニル(806mg)を用いることにより、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(700mg)から5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(4-ニトロフェノキシカルボニルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(778mg, 71%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.46 (3H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.52 (2H, q), 6.34 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.64 (1H, s), 8.30 (2H, d).

(17b) 上記(17a)で得られた5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(4-ニトロフェノキシカルボニルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(83mg)の塩化メチレン溶液(1.5ml)に、N, N-ジメチルエチレンジアミン(0.02ml)を氷冷下にて加え、2時間攪拌した。反応液を常法に従って後処理、分離精製することにより、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(N-(2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイルオキシメチル)-2

H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (6.4 mg, 8.5%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.43 (3H, t), 2.21 (6H, s), 2.41 (2H, t), 3.20~3.30 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.49 (2H, q), 5.49 (1H, s), 6.18 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.65 (1H, s).

(17c) 実施例3 (3b) の方法に従って、上記 (17b) で得られた5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (5.9 mg) より5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (5.6 mg, 10.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.25 (3H, t), 2.75 (6H, s), 3.05~3.15 (2H, m), 3.58~3.68 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.32 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.37 (2H, s), 6.50 (2H, br s), 6.75 (1H, s)

FABMS :  $m/z$  465 ( $M^+ + 1$ ).

(17d) 実施例3 (3c) の方法に従って、上記 (17c) で得られた5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (5.6 mg) より白色粉末の標題化合物 (2.8 mg, 5.6%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  2.77 (6H, s), 3.10~3.20 (2H, m), 3.35~3.45 (2H,

m), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.49 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.98 (1H, t), 11.16 (1H, s). EIMS: m/z 418 (M<sup>+</sup>+1).

### 実施例18

2-(ジエトキシホスホリルオキシメチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(18a) 実施例3(3a)の方法に従って、クロロギ酸エチルのかわりにクロロりん酸ジエチル(0.12ml)を用いることにより、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(255mg)から2-(ジエトキシホスホリルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの粗生成物(205mg)を得た。

(18b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(18a)で得られた2-(ジエトキシホスホリルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの粗生成物(205mg)から5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(ジエトキシホスホリルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの粗生成物(186mg)を得た。

(18c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(18b)で得られた5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(ジエチルホスホリルオキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの粗生成物(179mg)より標題化合物(73mg, 3工程収率41%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.20 (6H, t), 3.84 (3H,

s), 3. 86 (3H, s), 4. 00~4. 10 (4H, m), 6. 41 (2H, d), 7. 19 (1H, s), 7. 66 (1H, s), 11. 18 (1H, s).

FABMS: m/z 441 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 19

7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2-(1-(3-ペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン

(19a) アルゴン雰囲気下、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2) (2. 1g) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (23mg) を塩化メチレン (60ml) に懸濁させ、プロピオンアルデヒド (0. 48ml) を加え10分間室温で攪拌した。1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1. 07g) を加え、室温で10分間攪拌した。常法に従って後処理、分離精製することにより淡黄色泡状の2-(1-(イミダゾリルカルボニルオキシ)プロピル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (2. 35g, 78%)を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  0. 95 (3H, t), 1. 45 (3H, t), 2. 34~2. 46 (2H, m), 4. 01 (3H, s), 4. 05 (3H, s), 4. 50 (2H, q), 6. 94 (1H, t), 7. 08 (1H, m), 7. 09 (1H, s), 7. 39~7. 40 (1H, m), 7. 60 (1H, s), 8. 12 (1H, m).

(19b) 上記 (19a) で得られた2-(1-(イミダゾリルカルボニルオキシ)プロピル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2

H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (377mg) をトルエン (12ml) に溶解し、3-ペンタノール (1.6ml) を加え、20時間加熱還流した。常法に従って後処理、分離精製することにより、淡黄色油状の5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(1-(3-ペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (280mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.82~0.99 (9H, m), 1.44 (3H, t), 1.56~1.79 (4H, m), 2.18~2.29 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 4.54~4.60 (1H, m), 6.62 (1H, t), 7.04 (1H, s), 7.62 (1H, s).

LCMS : m/z 522 (M<sup>+</sup>).

(19c) 実施例3 (3b) の方法に従って、上記 (19b) で得られた5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(1-(3-ペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (270mg) より淡黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-(3-ペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (185mg, 2工程収率50%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.85 (3H, t), 0.92 (3H, t), 0.97 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.57~1.67 (4H, m), 2.30~2.49 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, q), 4.56~4.62 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.48 (2H, brs), 6.77 (1H, t), 6.78 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  493 ( $M^+ + 1$ ).

(19d) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(19c)で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-(3-ペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(180mg)より淡黄色粉末の標題化合物(135mg, 83%)を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.84 (3H, t), 0.92 (3H, t), 0.98 (3H, t), 1.55~1.67 (4H, m), 2.39~2.50 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.60 (1H, quintet), 6.75 (1H, s), 6.92 (1H, t), 7.88 (1H, s), 9.54 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  447 ( $M^+$ ).

### 実施例20

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン

(20a) アルゴン雰囲気下、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(1.07g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(53mg)を塩化メチレン(10ml)に懸濁させ、イソブチルアルデヒド(330mg)を加え25分間室温で攪拌した。1, 1'-カルボニルジイミダゾール(744mg)と塩化メチレン(5.0ml)を加え、室温で25分間攪拌した。イソプロピルアルコール(920mg)を加え室温3時間攪拌後、21時間環流した。常法に従って後処理、分離精製することにより淡黄色泡状の2-(1-イソプロポキシカルボニ

ルオキシ-2-メチルプロピル) -5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (520mg, 34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.72 (3H, d), 1.05 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.44 (3H, t), 2.56 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.49 (2H, q), 4.85 (1H, m), 6.35 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.62 (1H, s).

(20a') 5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (合成例2) 50gを酢酸エチル500ml中で懸濁させ、25°C、窒素気流下にて、イソブチルアルデヒド20mlを加え、同温度で20分間攪拌した。

次いで、ヨウ素化ナトリウム 21.4g、炭酸カリウム 78.9gを加え、後クロロギ酸イソプロピル 50mlを加え、60°Cにて45時間攪拌下反応させた。

反応液に、酢酸エチル 100mlを加え、水 750mlで2回、次いで20%塩化ナトリウム水溶液 500mlにて洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

得られた残渣をメタノール水より結晶化し、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル) -5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル 70.2g (収率: 96.7%)を得た。この化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは (20a) で得られた化合物のそれと一致した。

(20a'') 5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (合成例2) (5.00g)

を酢酸エチル (50 ml) 中で懸濁させ、25°C、窒素気流下にて、1-クロロ-2-メチルプロピルイソプロピルカーボネート (8.34 g)、ヨウ素化ナトリウム (2.14 g)、炭酸カリウム (7.89 g) を加え、60°Cにて96時間攪拌下反応させた。

反応液に、酢酸エチル (10 ml) を加え、水 (75 ml) で2回、次いで20%塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) にて洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (0.89 g 12.3%)を得た。この化合物の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは (20 a) で得られた化合物のそれと一致した。

(20 b) 実施例3 (3 b) の方法に従って、上記 (20 a) で得られた2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (520 mg) より淡黄色泡状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (485 mg, 99%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.85 (3H, d), 1.14 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.28 (3H, t), 1.31 (3H, d), 2.75 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, q), 4.86 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.49 (2H, br s), 6.51 (1H, d), 6.77 (1H, s).

(20c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(20b)で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(485mg)より淡黄色粉末の標題化合物(273mg, 52%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.85 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.31 (3H, d), 2.80 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.86 (1H, m), 6.68 (1H, d), 6.73 (1H, s), 7.88 (1H, s), 9.47 (1H, br s).

LCMS: m/z 433 (M<sup>+</sup>+1).

### 実施例21

#### 2-(アセトキシメチル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(21a) 実施例19(a)の方法に従って、プロピオンアルデヒドおよび1, 1'-カルボニルジイミダゾールのかわりにパラホルムアルデヒド(45mg)、無水酢酸(0.3ml)をそれぞれ用いることにより5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(525mg)から淡黄色泡状の2-(アセトキシメチル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(618mg, 98%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.45 (3H, t), 2.12 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.19 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  422 ( $M^+$ ).

(21b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(21a)で得られた2-（アセトキシメチル）-5-（4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (610mg) より黄色油状の2-（アセトキシメチル）-5-（2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (510mg, 90%)を得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.27 (3H, t), 2.15 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.35 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.75 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  392 ( $M^+$ ).

(21c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(21b)で得られた2-（アセトキシメチル）-5-（2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (492mg) より黄色粉末の標題化合物 (360mg, 84%)を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.52 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.63 (1H, s), 11.2 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  346 ( $M^+$ ).

## 実施例22

2-（イソブチリルオキシメチル）-7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(22a) 実施例19(19a)の方法に従って、プロピオンアルデヒドお

および1, 1' -カルボニルジイミダゾールのかわりにパラホルムアルデヒド(1.2mg)、無水イソ酪酸(0.17ml)をそれぞれ用いることにより、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(140mg)から淡黄色油状の2-(イソブチリルオキシメチル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(178mg, 99%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : δ 1.15(3H, d), 1.21(3H, d), 1.45(3H, t), 2.57~2.68(1H, m), 4.01(3H, s), 4.03(3H, s), 4.50(2H, q), 6.20(2H, s), 7.03(1H, s), 7.65(1H, s).

(22b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(22a)で得られた2-(イソブチリルオキシメチル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(610mg)より黄色油状の5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソブチリルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(510mg, 90%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : δ 1.18(6H, d), 1.28(3H, t), 2.61~2.66(1H, m), 3.65(3H, s), 3.90(3H, s), 4.34(2H, q), 6.15(1H, s), 6.36(2H, s), 6.50(2H, brs), 6.75(1H, s).

EIMS: m/z 420(M<sup>+</sup>).

(22c) 実施例3(3c)の方法に従って、上記(22b)で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソブチリルオキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(492m

g) より黄色粉末の標題化合物 (360 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.10 (6H, d), 2.62~2.69 (1H, m), 3.84 (3H, s) 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.16 (1H, b r s).

EIMS: m/z 374 (M<sup>+</sup>).

### 実施例23

#### 2-(n-ブチリルオキシメチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(23a) 実施例19(19a)の方法に従って、プロピオンアルデヒドおよび1,1'-カルボニルジイミダゾールのかわりにパラホルムアルデヒド(12 mg)、無水酪酸(0.13 ml)をそれぞれ用いることにより、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2) (140 mg)から淡黄色泡状の2-(n-ブチリルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(178 mg, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.92 (3H, t), 1.44 (3H, t), 1.61~1.71 (2H, m), 2.44 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.20 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

EIMS: m/z 450 (M<sup>+</sup>).

(23b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(23a)で得られた2-(n-ブチリルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベン

ゾイル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (160mg) より黄色油状の5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) -2-(n-ブチリルオキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (126mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.95 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.64~1.70 (2H, m), 2.37 (2H, t), 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.36 (2H, s), 6.50 (2H, brs), 6.75 (1H, s).  
 $\text{EIMS}$ :  $m/z$  420 ( $\text{M}^+$ ).

(23c) 実施例3 (3c) の方法に従って、上記 (23b) で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) -2-(n-ブチリルオキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (120mg) より黄色粉末の標題化合物 (86mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  0.87 (3H, t), 1.51~1.60 (2H, m), 2.43 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.2 (1H, brs).  
 $\text{EIMS}$ :  $m/z$  374 ( $\text{M}^+$ ).

#### 実施例24

2-(3-カルボキシプロピオニルオキシメチル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(24a) 実施例19 (19a) の方法に従って、プロピオニカルデヒドおよび1, 1'-カルボニルジイミダゾールのかわりにパラホルムアルデヒド (1

5 mg)、コハク酸モノベンジルエステル (520 mg) と塩化チオニル (0.91 ml) から調製した酸塩化物の塩化メチレン溶液をそれぞれ用いることにより、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (合成例2) (175 mg) から2-(3-(ベンジルオキシカルボニル)プロピオニルオキシメチル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (148 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.44 (3H, t), 2.69 (4H, s), 3.99 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.49 (2H, q), 5.11 (2H, s), 6.19 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.30~7.40 (5H, m), 7.63 (1H, s).

(24b) 実施例3 (3b) および (3c) の方法に従って、上記 (24a) で得られた2-(3-(ベンジルオキシカルボニル)プロピオニルオキシメチル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (100 mg) より標題化合物 (7 mg, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  2.60 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.54 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.16 (1H, s), 12.54 (1H, br s).  
 $\text{FABMS}$  :  $m/z$  405 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例25

2-(シクロヘキシルカルボニルオキシメチル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベニゾアゼピン

(25a) 実施例19(19a)の方法に従って、プロピオンアルデヒドおよび1,1'カルボニルジイミダゾールのかわりにパラホルムアルデヒド(1.5mg)、シクロヘキシルカルボニルクロリド(0.54ml)をそれぞれ用いることにより、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(175mg)から2-(シクロヘキシルカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(416mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.20~2.00 (10H, m), 1.44 (3H, t), 2.35 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.49 (2H, q), 6.19 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  491 ( $M^+ + 1$ ).

(25b) 実施例3(3b)および(3c)の方法に従って、上記(25a)で得られた2-(シクロヘキシルカルボニルオキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(a)(200mg)より標題化合物(32mg, 18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.16~1.90 (10H, m), 2.45 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.51 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.15 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  415 ( $M^+ + 1$ ).

## 実施例26

7, 8-ジメトキシ-2-(3-メトキシペンタン-3-イル)-4(5H),  
10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾア  
ゼピン

(26a) p-トルエンスルホン酸一水和物(20mg)を3-ペンタノン(3.1ml)とオルトキ酸トリメチル(3.3ml)の塩化メチレン(10ml)溶液に加え、1時間加熱攪拌した。この溶液(4ml)を5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(140mg)の塩化メチレン(2ml)溶液に加えた。室温で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(0.05ml)を加えた。常法に従って後処理、分離精製することにより黄色粉末状の5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(3-メトキシペンタン-3-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(140mg, 78%)を得た。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.75~0.79 (6H, m), 1.45 (3H, t), 2.19~2.25 (4H, m), 2.97 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.49 (2H, q), 7.10 (1H, s), 7.60 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  451 ( $M^+ + 1$ ).

(26b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(26a)で得られた5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2-(3-メトキシペンタン-3-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(130mg)より5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(3-メトキシペンタン-3-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(110mg, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.87 (6H, t), 1.26 (3H, t),

2. 33~2. 45 (4H, m), 3. 13 (3H, s), 3. 61 (3H, s),  
 3. 90 (3H, s), 4. 33 (2H, q), 6. 15 (1H, s), 6.  
 49 (2H, br s), 6. 74 (1H, s).

FABMS: m/z 421 (M<sup>+</sup>+1).

(26c) アルゴン雰囲気下、5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(3-メトキシペンタン-3-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (80 mg) をイソプロピルアルコール (1.5 ml) に溶解し、カリウム tert-ブトキシド (25 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。常法に従って後処理、分離精製することにより黄色粉末の標題化合物 (35 mg, 49%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0. 87 (6H, t), 2. 42 (2H, q),  
 2. 53 (2H, q), 3. 13 (3H, s), 4. 00 (3H, s), 4. 03 (3H, s),  
 6. 66 (1H, s), 7. 90 (1H, s), 9. 14 (1H, br s).

FABMS: m/z 374 (M<sup>+</sup>).

### 実施例27

2-(4-エトキシヘプタン-4-イル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H),  
10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾア  
ゼピン

(27a) アルゴン雰囲気下、5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (合成例2) (140 mg) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (2 mg) を塩化メチレン (2 ml) に懸濁させ、4-ヘプタノン (0. 14 ml) とオルトギ酸トリエチル (0. 17 ml) を加え、2時間室温で攪拌した。さらに、p-トルエンスルホン酸一水和物 (4. 5 mg) を加え、2時間室温で攪拌した。常法に従って、

後処理、分離精製することにより黄色粉末状の2-(4-エトキシヘプタン-4-イル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(160mg, 82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.90 (6H, t), 1.00~1.15 (2H, m), 1.04 (3H, t), 1.26~1.28 (2H, m), 1.44 (3H, t), 2.05~2.21 (4H, m), 3.10 (2H, q), 4.01 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.48 (2H, q), 7.08 (1H, s), 7.61 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  492 ( $M^+$ ).

(27b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(27a)で得られた2-(4-エトキシヘプタン-4-イル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(190mg)より黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(4-エトキシヘプタン-4-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(160mg, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.95 (6H, t), 1.10~1.19 (2H, m), 1.11 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.35~1.38 (2H, m), 2.24~2.42 (4H, m), 3.25 (2H, q), 3.61 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.32 (2H, q), 6.15 (1H, s), 6.50 (2H, brs), 6.74 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  462 ( $M^+$ ).

(27c) 実施例26(26c)の方法に従って、上記(27b)で得られた5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(4-エトキシヘプタン-4-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(143mg)より黄色結晶状粉末の標題化合物(75mg, 60%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.96 (6H, t), 1.11~1.19 (2H, m), 1.13 (3H, t), 1.34~1.43 (2H, m), 2.30~2.38 (2H, m), 2.44~2.52 (2H, m), 3.28 (2H, q), 4.00 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.68 (1H, br s).  
 FABMS : m/z 417 (M<sup>+</sup>+1).

### 実施例28

#### 2-(エトキシメチル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(28a) アルゴン雰囲気下、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(210mg)とp-トルエンスルホン酸-水和物(62mg)を塩化メチレン(5ml)に懸濁させ、ジエトキシメタン(0.5ml)を加え、80℃で2時間攪拌した。常法に従って後処理、分離精製することにより黄色粉末状の2-(エトキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(242mg, 99%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.17 (3H, t), 1.45 (3H, t), 3.55 (2H, q), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.49 (2H, q), 5.62 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.64 (1H, s).

EIMS : m/z 408 (M<sup>+</sup>).

(28b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(28a)で得られた2

## 100

— (エトキシメチル) — 5 — (4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル) — 2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (220mg) より黄色油状の 5- (2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) - 2- (エトキシメチル) - 2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (178mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.21 (3H, t), 1.26 (3H, t), 3.63 (3H, s), 3.70 (2H, q), 3.90 (3H, s), 4.43 (2H, q), 5.78 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.50 (2H, brs), 6.73 (1H, s).

EIMS: m/z 378 (M<sup>+</sup>).

(28c) 実施例26 (26c) の方法に従って、上記 (28b) で得られた 5- (2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) - 2- (エトキシメチル) - 2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (142mg) より黄色粉末の標題化合物 (116mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.12 (3H, t), 3.64 (2H, q), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.94 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.65 (1H, s), 11.2 (1H, brs).

EIMS: m/z 332 (M<sup>+</sup>).

### 実施例29

#### 2- (イソプロポキシメチル) - 7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(29a) 実施例19 (19a) の方法に従って、プロピオンアルデヒドおよび 1, 1' -カルボニルジイミダゾールのかわりにパラホルムアルデヒド (42mg)、イソプロピルアルコール (0.092ml) をそれぞれ用いることに

より、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(210mg)から淡黄色油状の2-(イソプロポキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(215mg, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.17 (6H, d), 1.45 (3H, t), 3.74~3.80 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.49 (2H, q), 5.63 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.64 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  422 ( $\text{M}^+$ ).

(29b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(29a)で得られた2-(イソプロポキシメチル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(200mg)より黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソプロポキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(190mg)を得た。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.17 (6H, d), 1.26 (3H, t), 3.63 (3H, s), 3.80~3.90 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.43 (2H, q), 5.80 (2H, s), 6.16 (1H, s), 6.50 (2H, br s), 6.72 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}^+$ ).

(29c) 実施例26(26c)の方法に従って、上記(26b)で得られた5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(イソプロポキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(180mg)より黄色粉末の標題化合物(110mg, 70%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.12 (6H, d), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.93~3.95 (1H, m), 5.96 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.66 (1H, s), 11.1 (1H, b r s).

EIMS: m/z 346 (M<sup>+</sup>).

### 実施例30

2-(1-(1,3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(30a) 実施例19(19a)に従ってプロピオナルデヒドのかわりにイソブチルアルデヒド(0.078m1)を用い、5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例2)(280mg)から2-(1-(1-イミダゾリルカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(252mg, 61%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.82 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.44 (3H, t), 2.64~2.81 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.50 (2H, q), 6.67 (1H, d), 7.08 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.14 (1H, m).

LCMS: m/z 517 (M<sup>+</sup> + 1).

(30b) 実施例19(19b)に従って、3-ペンタノールのかわりに1,3-ジエトキシ-2-プロパノール(0.6m1)を用い、上記(30a)で得

られた2-(1-(1-イミダゾリルカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(325mg)から淡黄色油状の2-(1-(1,3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(165mg, 44%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.71(3H, d), 1.08~1.25(9H, m), 1.45(3H, t), 2.49~2.61(1H, m), 3.38~3.63(8H, m), 4.01(3H, s), 4.04(3H, s), 4.50(2H, q), 4.92~4.94(1H, m), 6.38(1H, d), 7.06(1H, s), 7.62(1H, s).

LCMS: m/z 597(M<sup>+</sup> + 1).

(30c) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(30b)で得られた2-(1-(1,3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(240mg)から淡黄色油状の5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-(1,3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(177mg, 78%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.85(3H, d), 1.08~1.21(9H, m), 1.29(3H, t), 2.75~2.81(1H, m), 3.40~3.72(11H, m), 3.91(3H, s), 4.34(2H, q), 4.92~4.97(1H, m), 6.15(1H, s), 6.50(2H, br s), 6.54(1H, d), 6.79(1H, s).

LCMS:  $m/z$  567 ( $M^+ + 1$ ).

(30d) 実施例3(3c)に従って、上記(30c)で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(175 mg)から淡黄色結晶状粉末の標題化合物(65 mg, 40%)を得た。

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.85 (3H, t), 1.09 (3H, t), 1.16~1.19 (6H, m), 2.75~2.85 (1H, m), 3.38~3.66 (8H, m), 4.00 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.88~4.93 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.88 (1H, s), 9.31 (1H, s).

FABMS:  $m/z$  521 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例31

7, 8-ジメトキシ-2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(31a) 実施例19(19b)に従って、3-ペンタノールのかわりにジエチレングリコールモノメチルエーテル(3.6 ml)を用いトリフルオロ酢酸(3.8 ml)を加えることにより、上記(30a)で得られた2-(1-(1-イミダゾリルカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(13.0 g)から2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン

酸エチル (8. 82 g, 52%) を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 72 (3H, d), 1. 07 (3H, d), 1. 44 (3H, t), 2. 50~2. 65 (1H, m), 3. 36 (3H, s), 3. 50~3. 55 (2H, m), 3. 60~3. 65 (2H, m), 3. 65~3. 75 (2H, m), 4. 01 (3H, s), 4. 04 (3H, s), 4. 20~4. 35 (2H, m), 4. 49 (2H, q), 6. 35 (1H, d), 7. 07 (1H, s), 7. 62 (1H, s).

(31b) 実施例3 (3b) の方法に従って、上記 (31a) で得られた2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-5-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (1. 15 g) から5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシ)-2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (1. 14 g, 100%) を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 85 (3H, d), 1. 15 (3H, d), 1. 29 (3H, t), 2. 70~2. 85 (1H, m), 3. 36 (3H, s), 3. 50~3. 55 (2H, m), 3. 60~3. 65 (2H, m), 3. 64 (3H, s), 3. 69~3. 75 (2H, m), 3. 90 (3H, s), 4. 35 (2H, q), 4. 20~4. 40 (2H, m), 6. 14 (1H, s), 6. 49 (2H, s), 6. 53 (1H, d), 6. 78 (1H, s).

(31c) 実施例3 (3c) に従って、上記 (31b) で得られた5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシ)-2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (1. 11 mg) から淡黄色結晶状粉末の標題化合物 (750 mg, 75%) を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.86 (3H, d), 1.17 (3H, d), 2.75~2.90 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.50~3.55 (2H, m), 3.60~3.65 (2H, m), 3.71 (2H, t), 4.00 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.26 (1H, dt), 4.34 (1H, dt), 6.68 (1H, d), 6.85 (1H, s), 7.88 (1H, s), 9.94 (1H, s).

### 実施例32

2-(1-(1,3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン  
 (32a) 4-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸エチル(合成例3、b-1)と5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(合成例3、b-2)の約1:1混合物(2.49g)から合成例2に記載の方法に従って5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(1.47g, 78%)を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.43 (9H, d), 4.00 (3H, s), 4.47 (2H, q), 4.65~4.80 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.66 (1H, s).

(32b) 上記(32a)で得られた5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(1.14g)の塩化メチレン溶液(17mL)に、-20°Cでp-ト

ルエンスルホン酸・一水和物 (5.7 mg) およびイソブチルアルデヒド (0.41 ml) を加え同温にて1時間攪拌した。反応液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール (7.32 mg) を、さらに1時間後に1, 3-ジエトキシ-2-プロパノール (4.70 ml) を加えた。反応液を-30℃に冷却しトリフルオロ酢酸 (0.70 ml) を加え、室温に昇温し25時間攪拌した。反応液に氷冷下で0.5 M 塩酸を加え反応を停止させた後のち分液し、有機層を7%炭酸水素ナトリウム水溶液で5回洗浄し溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテルおよび水を加えた。分液後の有機層を順に水で2回、0.5 M 塩酸、水で2回、20%食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、2-(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの粗生成物 (1.15 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.71 (3H, d), 1.07 (3H, d), 1.10 (3H, t), 1.15 (3H, t), 1.41~1.47 (9H, m), 2.54~2.65 (1H, m), 3.40~3.64 (8H, m), 4.01 (3H, s), 4.49 (2H, q), 4.68~4.76 (1H, m), 4.90~4.96 (1H, m), 6.39 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.61 (1H, s).

EIMS: m/z 624 (M<sup>+</sup>).

(32b) 実施例3(3b)の方法に従って、上記(32a)で得られた2-(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (1.12 g) から5-(2-アミノ-5-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル)-2-

(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (1. 08 g, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 85 (3H, d), 1. 13 (3H, t), 1. 18 (3H, t), 1. 23 (6H, 2d), 1. 26 (3H, t), 1. 49 (3H, d), 2. 73~2. 82 (1H, m), 3. 40~3. 68 (8H, m), 4. 09~4. 17 (1H, m), 4. 33 (2H, q), 4. 93~5. 00 (1H, m), 6. 13 (1H, s), 6. 46 (2H, s), 6. 56 (1H, d), 6. 83 (1H, s).

EIMS : m/z 594 (M<sup>+</sup>).

(32c) 実施例3 (3c) に従って、上記 (32b) で得られた5-(2-アミノ-5-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル)-2-(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (1. 08 g) から標題化合物 (634 mg, 2工程65%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 85 (3H, d), 1. 08 (3H, t), 1. 17 (3H, d), 1. 18 (3H, t), 1. 42 (6H, d), 2. 78~2. 90 (1H, m), 3. 36~3. 66 (8H, m), 4. 03 (3H, s), 4. 68~4. 79 (1H, m), 4. 90~5. 00 (1H, m), 6. 70 (1H, d), 6. 79 (1H, s), 7. 90 (1H, s), 9. 74 (1H, s).

EIMS : m/z 548 (M<sup>+</sup>).

### 実施例33

#### 8-イソプロポキシ-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチル

プロピル) -7-メトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-  
トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(33a) アルゴン雰囲気下、室温で上記(32a)で得られた5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(8.01g)のアセトン(150ml)溶液にイソブチルアルデヒド(2.9ml)、ヨウ化ナトリウム(3.18g)、炭酸カリウム(11.69g)、クロロキ酸イソプロピル(7.2ml)をこの順に加え、同温で19.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応を止めた後、酢酸エチルで抽出した。有機相を20%食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(10.12g, 89%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : δ 0.72 (3H, d), 1.05 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.44 (3H, t), 2.57 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.49 (2H, q), 4.72 (1H, m), 4.85 (1H, sept.), 6.36 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.60 (1H, s).

TSPMS : 537 (M<sup>+</sup>+1).

(33b) 実施例3(3b)に従って、上記(33a)で得られた2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(10.12g)から5-(2-アミノ-5-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニル

オキシ-2-メチルプロピル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.85 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.22 (6H, d), 1.2~1.4 (9H, m), 2.76 (1H, d), 3.87 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.30 (2H, m), 4.88 (1H, sept.), 6.13 (1H, s), 6.53 (1H, d), 6.81 (1H, s).

TPMS : 507 (M<sup>+</sup>+1).

(33c) アルゴン雰囲気下、上記(33b)で得た5-(2-アミノ-5-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの酢酸(100ml)溶液を90°Cで3.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、トルエンを加え、再度濃縮した。塩化メチレンで抽出し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、10%食塩水で1回洗浄した。有機層を濃縮した後、溶媒を留去した。得られた混合物をイソプロピルアルコールで2回洗浄した後、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(4.02g, 2工程45%)を得た。

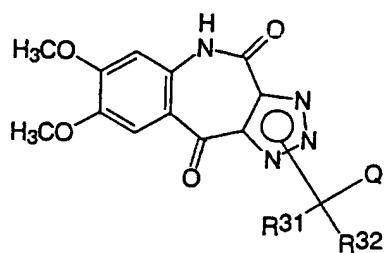
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.85 (3H, s), 1.16 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.42 (6H, d), 2.81 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.74 (1H, sept.), 4.86 (1H, sept.), 6.68 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.64 (1H, brs).

FABMS : 461 (M<sup>+</sup>+1).

111

実施例1～3の標題化合物を化学式で表すと下記の通りである。

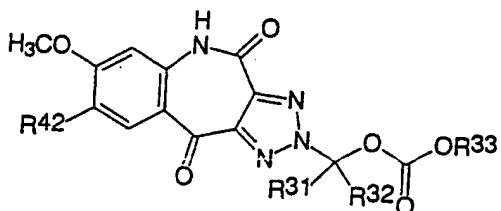
表1



| 実施例 | R <sup>31</sup><br>(or R <sup>32</sup> ) | R <sup>32</sup><br>(or R <sup>31</sup> ) | Q  |
|-----|--|--|--|
| 1   | H  | CH <sub>3</sub>                          | O CO <sub>2</sub> CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 2   | H  | H  | O C O C (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>              |

112

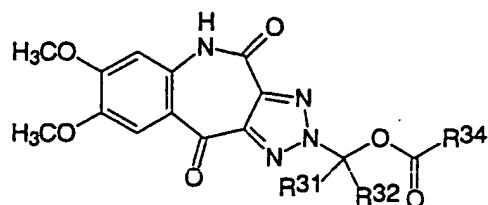
表2



| 実施例 | R <sup>42</sup>                    | R <sup>31</sup><br>(or R <sup>32</sup> ) | R <sup>32</sup><br>(or R <sup>31</sup> ) | R <sup>33</sup>  |
|-----|------------------------------------|--|--|--|
| 3   | OCH <sub>3</sub>                   | H  | H  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                    |
| 4   | OCH <sub>3</sub>                   | H  | H  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  |
| 5   | OCH <sub>3</sub>                   | H  | H  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>                    |
| 6   | OCH <sub>3</sub>                   | H  | H  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                    |
| 7   | OCH <sub>3</sub>                   | H  | H  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                  |
| 17a | OCH <sub>3</sub>                   | H  | H  | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> <sup>-p</sup>        |
| 19  | OCH <sub>3</sub>                   | H  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>          | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  |
| 20  | OCH <sub>3</sub>                   | H  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                  |
| 30  | OCH <sub>3</sub>                   | H  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>        | CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 31  | OCH <sub>3</sub>                   | H  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>        | (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 32  | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>        | CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 33  | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                  |

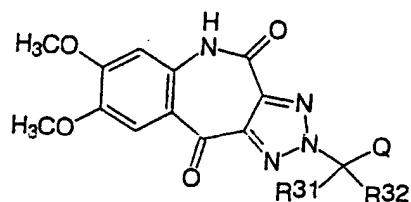
113

表3



| 実施例 | R <sup>31</sup> (R <sup>32</sup> ) | R <sup>32</sup> (R <sup>31</sup> ) | R <sup>34</sup>   |
|-----|------------------------------------|------------------------------------|---|
| 8   | H                                  | H                                  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     |
| 9   | H                                  | H                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>                  |
| 10  | H                                  | H                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>                  |
| 11  | H                                  | H                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl                                |
| 12  | H                                  | H                                  | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> -p                  |
| 13  | H                                  | H                                  | -   |
| 14  | H                                  | H                                  | -   |
| 15  | H                                  | CH <sub>3</sub>                    | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |
| 16  | H                                  | H                                  | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -p |
| 21  | H                                  | H                                  | CH <sub>3</sub>   |
| 22  | H                                  | H                                  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |
| 23  | H                                  | H                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   |
| 24  | H                                  | H                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                 |
| 25  | H                                  | H                                  | -   |

表4



実施例  $R^{31}(R^{32})$   $R^{32}(R^{31})$  Q

|     |                |                |                          |
|-----|----------------|----------------|--------------------------|
| 13c | H              | H              | C 1                      |
| 15c | H              | $CH_3$         | C 1                      |
| 17  | H              | H              | $OCONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ |
| 18  | H              | H              | $OP(OCH_2CH_3)_2$        |
| 26  | $CH_2CH_3$     | $CH_2CH_3$     | $OCH_3$                  |
| 27  | $(CH_2)_2CH_3$ | $(CH_2)_2CH_3$ | $OCH_2CH_3$              |
| 28  | H              | H              | $OCH_2CH_3$              |
| 29  | H              | H              | $OCH(CH_3)_2$            |

製剤例1 錠剤の調製法

実施例20の化合物(50.0 g)、乳糖(139.0 g)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SL: 6.0 g)、カルメロースカルシウム(4.0 g)および精製水(9.0 g)を混和して造粒・乾燥・整粒し、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム(1.0 g)を加えて混和した後打錠することで、1錠あたり 50 mgの実施例20の化合物を含有する錠剤を得た。

製剤例2 細粒の調製法

実施例20の化合物(50.0 g)、乳糖(420 g)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SL: 15 g)、カルメロースカルシウム(10 g)および精製水(30 g)を混和して造粒・乾燥・整粒・篩過した後、ステアリン酸マグネシウム(5.0 g)を加えて混和することで、製剤 1.0 gあたり 100 mg の実施例20の化合物を含有する細粒剤を得た。

薬理試験例

合成例1の化合物と実施例7および実施例20の化合物をそれぞれ 0.5% メチルセルロース水溶液中に懸濁または溶解させた。これらをイヌまたはラットにそれぞれ同一モル数になるように経口投与した。投与後、各動物個体の血漿中に含まれる化合物をHPLCにて定量した。結果は表5に示される通りであった。各検体における吸収は血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC)で評価した。

プロドラッグである実施例7および20の化合物は活性本体である合成例1の化合物と比較してイヌでは3から4倍、ラットでは3から7倍にAUCを高めた。

表 5

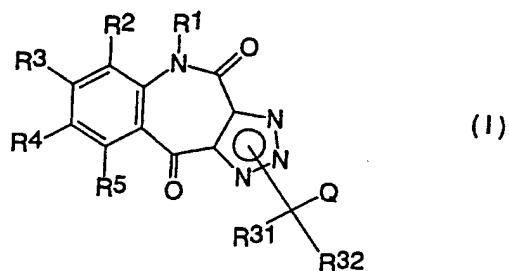
| 化合物   | AUC   |  |
|-------|---|--|
|       | イヌ<br>( $\mu\text{mol} \cdot \text{hr/L}$ ) | ラット<br>( $\mu\text{mol} \cdot \text{hr/L}$ ) |
| 合成例1  | 0.3±0.1                                     | 0.2±0.1                                      |
| 実施例7  | 0.9±0.1                                     | 0.6±0.1                                      |
| 実施例20 | 1.2±0.3                                     | 1.4±0.1                                      |

単回投与による急性毒性試験

実施例20の化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に均一に懸濁したもの  
を、5週齢のICR系雄性マウスに強制的に経口投与した。実施例20の化合物  
の投与量2g/kgでは全例生存し異常は認められなかった。

## 請求の範囲

1. 下記の式 (I) の化合物、または薬理学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。



〔上記式中、

R<sup>1</sup> は、水素原子、水酸基、C<sub>1-4</sub>アルキル基、またはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基を表わす。

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は、同一または異なっていてもよく、以下の (a) ~ (n) のいずれかを表す。

(a) 水素原子；

(b) ハロゲン原子；

(c) 保護されていてもよい水酸基；

(d) ホルミル基；

(e) C<sub>1-12</sub>アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)；

(f) C<sub>2-12</sub>アルケニル基

(このアルケニル基は炭素-炭素二重結合を一個以上含み、また

(1) ハロゲン原子、

(2) シアノ基、

(3) 基-COR<sup>9</sup>(ここで、R<sup>9</sup>は、水素原子、またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す)、(4) 基-COOR<sup>10</sup>(ここで、R<sup>10</sup>は、水素原子、またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す)、(5) 基-COCONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>(ここで、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は同一または異なっていてもよく、

(イ) 水素原子、

(ロ) C<sub>1-6</sub>アルキル基(このアルキル基は、アミノ基(このアミノ基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい)、フェニル基(このフェニル基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基(このアルキル基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい)、または複素環で置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の5-7員複素環で置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の5-7員複素環で置換されていてもよい)、

(ハ) フェニル基(このフェニル基は、カルボキシル基で置換されていてもよい)、または

## (二) 飽和または不飽和の5-7員環複素環

を表す)

## (6) 飽和または不飽和の5-7員複素環

(この複素環は、C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)で置換されていてもよい)；(g) C<sub>1-12</sub>アルコキシ基

(このアルコキシ基は、

## (1) ハロゲン原子、

- (2) 水酸基、
- (3) シアノ基、
- (4)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、
- (5) フェニル基、
- (6)  $C_{1-4}$  アルコキシ基、
- (7) フェノキシ基
- (8) アミノ基

(このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい)

- (9) 基- $COR^{13}$

(ここで、 $R^{13}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル基（このフェニル基は、ハロゲン原子、または $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい）、

またはフェニル $C_{1-4}$  アルキル基を表す）

- (10) 基- $COOR^{14}$

(ここで、 $R^{14}$ は水素原子、または $C_{1-6}$  アルキル基を表わす）、

- (11) 基- $CONR^{15}R^{16}$

(ここで、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は同一または異なっていてもよく、水素原子、または $C_{1-6}$  アルキル基（このアルキル基は、飽和または不飽和5-7員複素環で

置換されていてもよい）を表す）、または

- (12) 飽和または不飽和の5-7員複素環（この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基、またはフェニル $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい）

で置換されていてもよい）；

- (h) 基- $C=N-OR^{16}$

(ここで、 $R^{16}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル $C_{1-4}$  アルキル

基、またはフェニル基を表す) ;

(i) 基-  $(CH_2)_mOR^{17}$

(ここで、mは1~4の整数を表わし、R<sup>17</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、またはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基(このフェニルアルキル基のベンゼン環上の一以上の水素原子は、C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されてもよい)を表わす) ;

(j) 基-  $(CH_2)_k-COR^{18}$

(ここで、kは0~4の整数を表わし、R<sup>18</sup>は、水素原子、またはC<sub>1-4</sub>アルキル基を表す) ;

(k) 基-  $(CH_2)_j-COOR^{19}$

(ここで、jは0~4の整数を表わし、R<sup>19</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基を表す) ;

(l) 基-  $(CH_2)_p-NR^{20}R^{21}$

(ここで、pは1~4の整数を表わし、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は同一または異なっていてもよく、

(1) 水素原子、

(2) C<sub>1-6</sub>アルキル基

(このアルキル基は、アミノ基(このアミノ基はC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)、

(3) フェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基、

(4) 基-COR<sup>22</sup>

(ここで、R<sup>22</sup>は、水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基(このアルキル基はカルボキシル基で置換されていてもよい)を表す)、または

(5) 基-  $SO_2R^{23}$

(ここで、R<sup>23</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、またはフェニル基(このフェニル

基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)を表す)  
を表す) ;

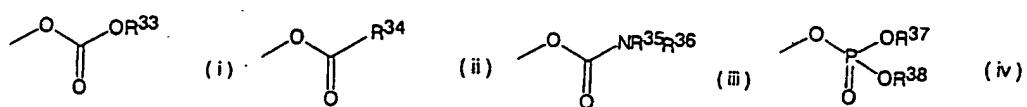
(m) 基- $(\text{CH}_2)_q-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$

(ここで、qは0~4の整数を表わし、R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>は同一または異なるてもよく、水素原子、飽和または不飽和の5~7員複素環、またはC<sub>1-6</sub>アルキル基(このアルキル基は、飽和または不飽和の5~7員複素環で置換されていてもよい)を表すか、またはR<sup>24</sup>とR<sup>25</sup>とは、それが結合している窒素原子と一緒にになって形成する飽和または不飽和の5~7員複素環(この複素環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子をさらに1個以上含んでいてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよく、またC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい)を表す) ;

(n) 基- $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$

(ここで、R<sup>26</sup>およびR<sup>27</sup>は同一または異なるてもよく、水素原子、または基-COR<sup>28</sup>(ここで、R<sup>28</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、またはフェニル基(このフェニル基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(このアルコキシ基はフェニル基で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)を表す) ;

R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は、同一または異なるてもよく、水素原子またはC<sub>1-6</sub>のアルキル基(このアルキル基は、ハロゲン原子により置換されてもよい)を表す。  
Qは、下記基(i)~(iv)から選択される基、またはハロゲン原子若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を表す。



(上記基中、

$R^{33}$ は、

$C_{1-6}$ アルキル基 (このアルキル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基 (この $C_{1-6}$ アルコキシ基は $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい)、フェニル基 (このフェニル基は $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、またはニトロ基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の5-7員複素環 (この複素環は $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)により置換されてもよい)、

フェニル基 (このフェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)、または

飽和若しくは不飽和の5-7員複素環 (この複素環は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)を表すか、または、

$R^{31}$ または $R^{32}$ のいずれか一方と一緒にになって、 $C_{1-4}$ アルキレン基を形成してもよく、

$R^{34}$ は、

$C_{1-16}$ アルキル基 (このアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、フェニル基 (このフェニル基は $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)、または飽和若しくは不飽和の5-7員複素環 (この複素環は $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)、

フェニル基 (このフェニル基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)、または

飽和若しくは不飽和の5-7員複素環 (この複素環は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基により置換されていてもよい)を表し、

$R^{35}$ および $R^{36}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子または $C_{1-6}$ ア

ルキル基（このアルキル基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基により置換されていてもよいアミノ基により置換されていてもよい）を表すか、または、

R<sup>35</sup>およびR<sup>36</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって飽和若しくは不飽和の5—7員複素環を形成してもよく、

R<sup>37</sup>およびR<sup>38</sup>は、同一または異なっていてもよく、C<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。

)]

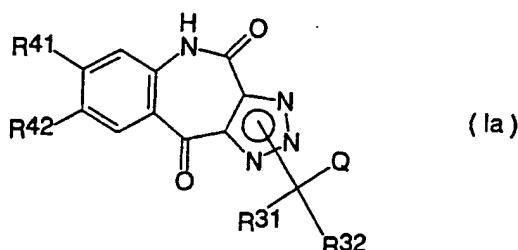
2. R<sup>1</sup>が水素原子であり、かつR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>が水素原子、または(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシ基である、請求項1に記載の化合物。

3. R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>5</sup>が水素原子であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が水素原子または(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシ基である、請求項1に記載の化合物。

4. R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>が水素原子であり、かつR<sup>3</sup>が(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシ基である、請求項1に記載の化合物。

5. R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>5</sup>が水素原子であり、かつR<sup>4</sup>が(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシ基である、請求項1に記載の化合物。

6. 式(Ia)の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩もしくは溶媒和物。



[上記式中、

$R^{41}$ および $R^{42}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、保護されていてもよい水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（このアルコキシ基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい）、または $C_{1-6}$ アルキル基（このアルキル基は、ハロゲン原子により置換されてもよい）を表し、

$R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、およびQは、請求項1において定義された内容と同一の内容を表す]

7.  $R^{41}$ および $R^{42}$ が $C_{1-6}$ アルコキシ基を表し、かつQが基(i)を表す、請求項6に記載の化合物。

8. 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン、

2-(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン、

2-(1-(1, 3-ジエトキシ-2-プロポキシカルボニルオキシ)-2-メチルプロピル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン、

8-イソプロポキシ-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピン、またはそれらの塩若しくは溶媒和物。

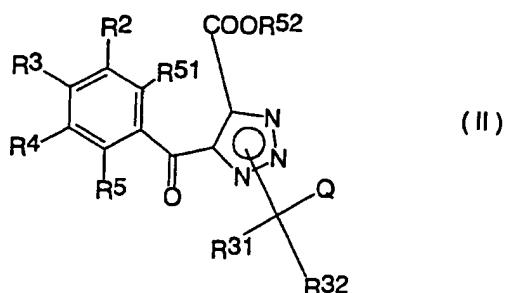
9. 請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物または薬理学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

10. アレルギー疾患の治療に用いられる、請求項9に記載の医薬組成物。

11. 請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物または薬理学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を薬学上許容される担体と共に哺乳類に投与することを含む、アレルギー疾患の治療法。

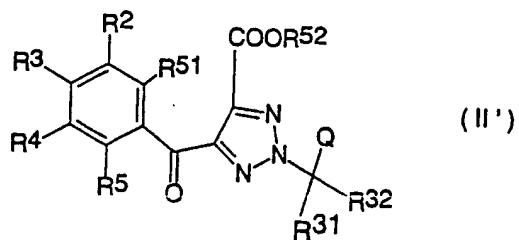
12. アレルギー疾患の治療用薬剤の製造のための、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物または薬理学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の使用。

13. 式(II)の化合物またはその塩若しくは溶媒和物。



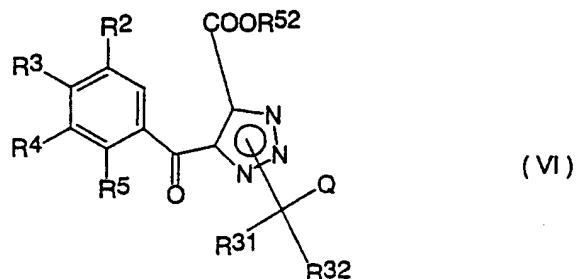
(上記式中、R<sup>51</sup>はニトロ基またはアミノ基を表し、R<sup>52</sup>は水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、およびR<sup>32</sup>は請求項1で定義された内容と同様の内容を表す。)

14. 式 (II') の化合物またはその塩若しくは溶媒和物。



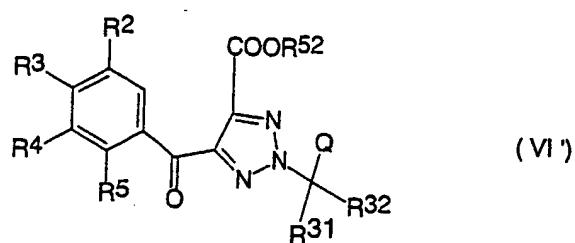
(上記式中、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>51</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

15. 式 (VI) の化合物またはその塩若しくは溶媒和物。



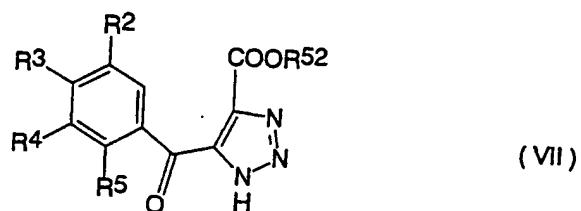
(上記式中、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

16. 式 (VI') の化合物またはその塩若しくは溶媒和物。



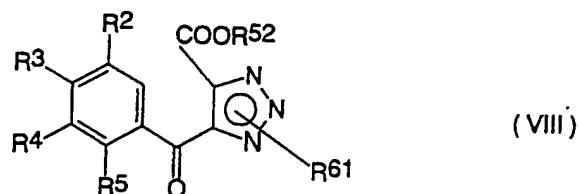
(上記式中、Q、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

17. 式(VII)の化合物またはその塩若しくは溶媒和物。



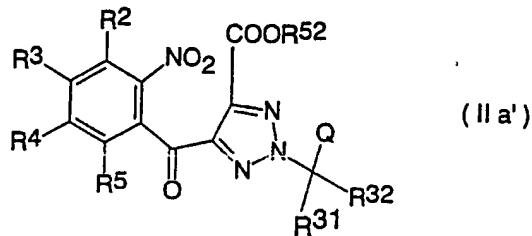
(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

18. 式(VIII)の化合物またはその塩若しくは溶媒和物。



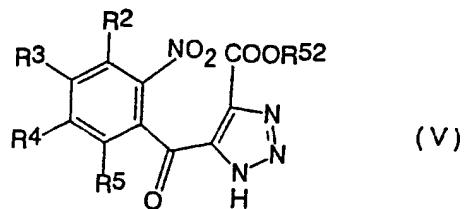
(上記式中、R<sup>61</sup>は、トリアゾールの保護基を表し、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

## 19. 式 (II a') の化合物：



(上記式中、Qは請求項1で定義された基(i)を表し、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>51</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)の製造法であって、

## (1) 式 (V) の化合物：



(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

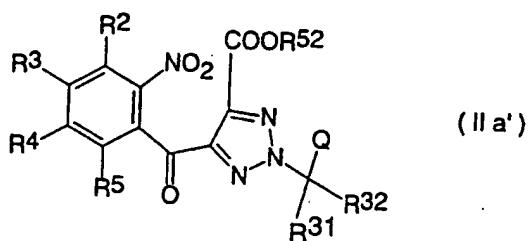
と式R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>C=O (R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は請求項1で定義された内容と同様の内容を表す)の化合物とを反応させ、

(2) (1)で得られた化合物を式R<sup>71</sup>-C(=O)-R<sup>72</sup> (R<sup>71</sup>およびR<sup>72</sup>はそれぞれ塩素原子、4-ニトロフェニル基、1-イミダゾリル基を表す)の化合物と反応させ、そして

(3) (2)で得られた化合物を式R<sup>33</sup>OH (式中、R<sup>33</sup>は請求項1で定義され

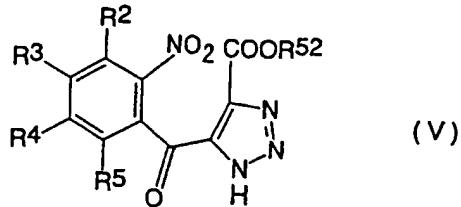
た内容と同様の内容を表す。) の化合物と反応させる、  
ことを含む製造法。

20. 式 (II a') の化合物：



(上記式中、Qは請求項1で定義された基(i)を表し、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>51</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)  
の製造法であって、

(1) 式 (V) の化合物：



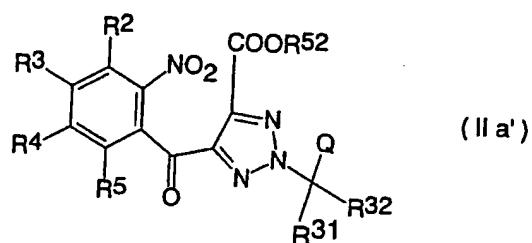
(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

を式R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>C=O (R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は請求項1で定義された内容と同様の内容を表す) の化合物と反応させ、そして

(2) (1) で得られた化合物を式H<sub>a</sub>1COOR<sup>33</sup> (H<sub>a</sub>1はハロゲン原子を

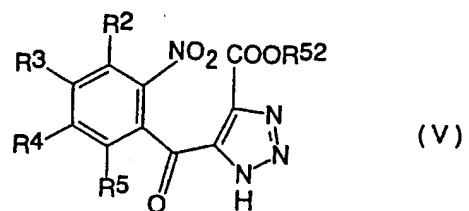
表し、R<sup>33</sup>は請求項1で定義した内容と同様の内容を表す)の化合物と、炭酸アルカリ金属およびヨウ素化アルカリ金属とともに反応させる、ことを含む製造法。

21. 式 (II a') の化合物:



(上記式中、Qは請求項1で定義された基(i)を表し、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>51</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)の製造法であって、

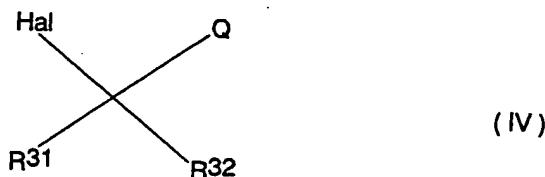
式 (V) の化合物:



(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

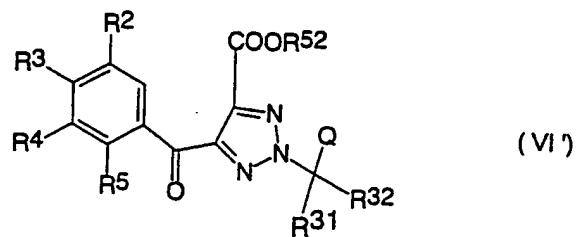
を式 (IV) の化合物:

131



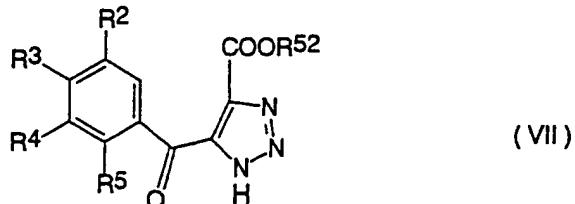
( $\text{Hal}$  はハロゲン原子を表し、 $\text{Q}$  は請求項 1 で定義された基 (i) を表し、 $\text{R}^{31}$  および  $\text{R}^{32}$  で定義した内容と同様の内容を表す) と無機塩基およびヨウ素化アルカリ金属の存在下で反応させることを含む製造法。

22. 式 (VI') の化合物：



(上記式中、 $\text{Q}$  は請求項 1 で定義された基 (i) を表し、 $\text{R}^2$ ～ $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$ 、および  $\text{R}^{52}$  は請求項 1 および 13 で定義された内容と同様の内容を表す。) の製造法であって、

(1) 式 (VII) の化合物：



(上記式中、 $\text{R}^2$ ～ $\text{R}^5$ 、および  $\text{R}^{52}$  は請求項 1 および 13 で定義された内容と同様の内容を表す。)

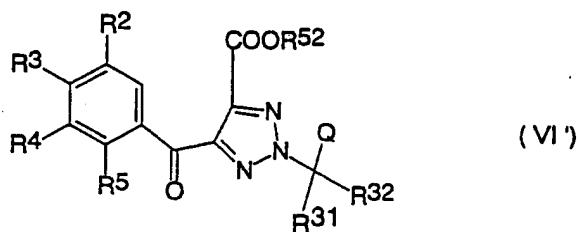
## 132

と式  $R^{31}R^{32}C=O$  ( $R^{31}$  および  $R^{32}$  は請求項 1 で定義された内容と同様の内容を表す) の化合物とを反応させ、

(2) (1) で得られた化合物を式  $R^{71}-C(=O)-R^{72}$  ( $R^{71}$  および  $R^{72}$  はそれぞれ塩素原子、4-ニトロフェニル基、1-イミダゾリル基を表す) の化合物と反応させ、そして

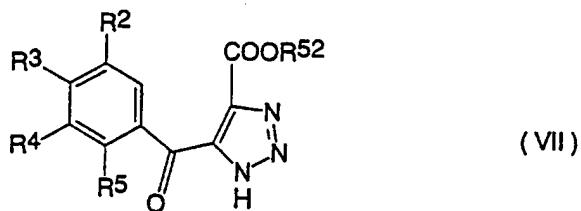
(3) (2) で得られた化合物を式  $R^{33}OH$  (式中、 $R^{33}$  は請求項 1 で定義された内容と同様の内容を表す。) の化合物と反応させる、ことを含む製造法。

## 23. 式 (VI') の化合物：



(上記式中、Q は請求項 1 で定義された基 (i) を表し、 $R^2 \sim R^5$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、および  $R^{52}$  は請求項 1 および 13 で定義された内容と同様の内容を表す。) の製造法であって、

## (1) 式 (VII) の化合物：

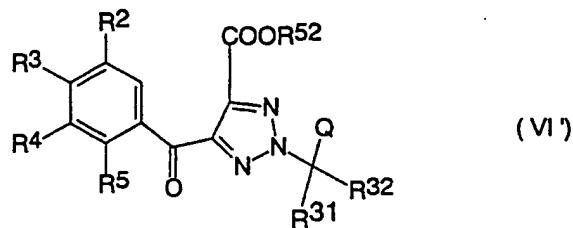


(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

を式R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>C=O (R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は請求項1で定義された内容と同様の内容を表す)の化合物と反応させ、そして

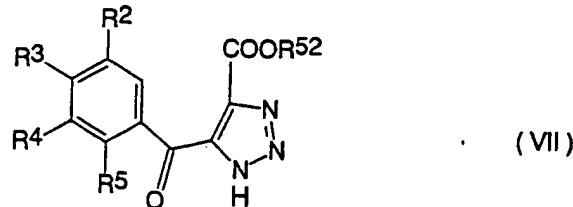
(2) (1)で得られた化合物を式H<sub>a</sub>1COOR<sup>33</sup> (H<sub>a</sub>1はハロゲン原子を表し、R<sup>33</sup>は請求項1で定義した内容と同様の内容を表す)の化合物と、炭酸アルカリ金属およびヨウ素化アルカリ金属とともに反応させる、ことを含む製造法。

#### 24. 式(VI)の化合物：



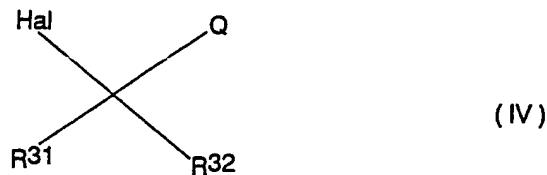
(上記式中、Qは請求項1で定義された基(i)を表し、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)の製造法であって、

#### 式(VII)の化合物：



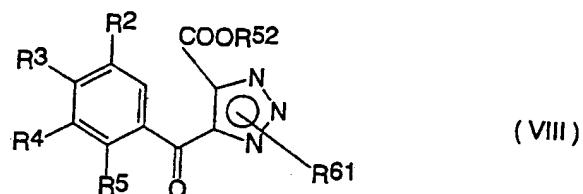
(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

を式(IV)の化合物：



(Halはハロゲン原子を表し、Qは請求項1で定義された基(i)を表し、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>で定義した内容と同様の内容を表す)と無機塩基およびヨウ素化アルカリ金属の存在下で反応させることを含む製造法。

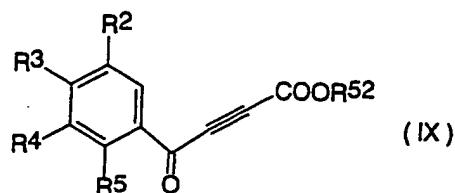
25. 式(VIII)の化合物：



(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>52</sup>およびR<sup>61</sup>は、請求項1、13、および18で定義された内容と同様の内容を表す。)

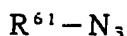
の製造法であって、

(a) 式 (IX) の化合物 :



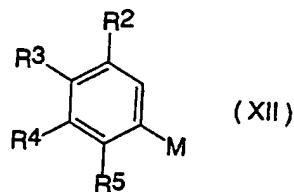
(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

を式 (X) :



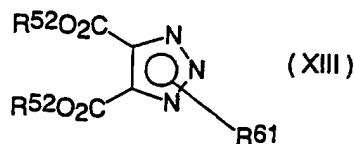
(上記式中、R<sup>61</sup>は、請求項18で定義された内容と同様の内容を表す。) の化合物と反応させる工程、あるいは

(b) 式 (XII) の化合物 :



(上記式中、Mはリチウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、沃化マグネシウム、臭化亜鉛、沃化亜鉛、臭化カドミウム、沃化カドミウム、銅を表し、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>は請求項1で定義された内容と同様の内容を表す。)

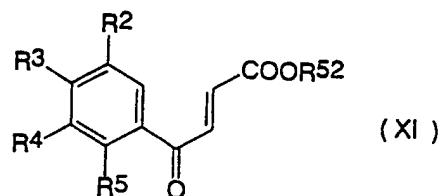
を式 (XIII) の化合物 :



(上記式中、R<sup>52</sup>およびR<sup>61</sup>は請求項13および18で定義された内容と同様の内容を表す。)

と反応させる工程  
を含む、製造法。

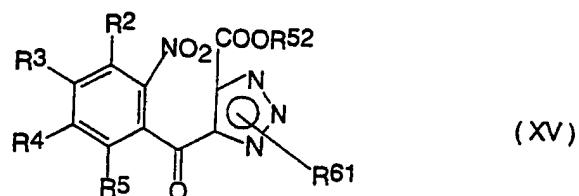
26. 工程(a)において、式(IX)の化合物と式(X)の化合物との反応の前に、式(XI)の化合物：



(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

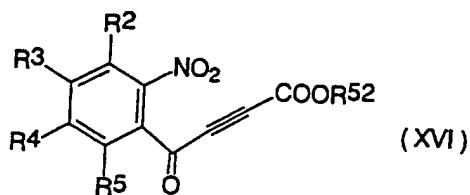
を脱水素して式(IX)の化合物を製造する工程を更に含む、請求項25に記載の製造法。

27. 式(XV)の化合物：



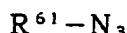
(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>52</sup>、およびR<sup>61</sup>は請求項1、13および18で定義された内容と同様の内容を表す。)

の製造法であって、式(XVI)の化合物：



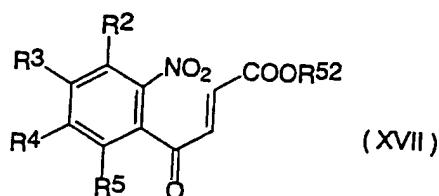
(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>52</sup>、およびR<sup>61</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

を式(X)：



(上記式中、R<sup>61</sup>は請求項18で定義された内容と同様の内容を表す。)  
の化合物と反応させることを含む製造法。

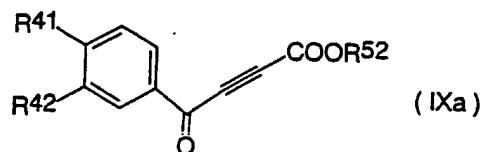
28. 式(XVI)の化合物と式(X)の化合物との反応の前に、式(XVII)の化合物：



(上記式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>およびR<sup>52</sup>は請求項1および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

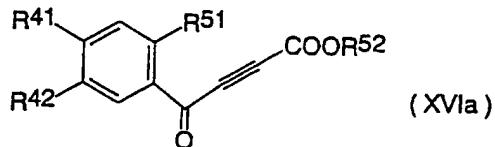
を脱水素して式(XVI)の化合物を製造する工程を更に含む、請求項27に記載の製造法。

29. 式 (IXa) の化合物またはその塩若しくは溶媒和物。



(上記式中、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>51</sup>およびR<sup>52</sup>は請求項6および13で定義された内容と同様の内容を表すが、但しR<sup>41</sup>および/またはR<sup>42</sup>が水素原子を表すことはない。)

30. 式 (XVIa) の化合物またはその塩若しくは溶媒和物。



(上記式中、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>51</sup>およびR<sup>52</sup>は請求項6および13で定義された内容と同様の内容を表す。)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04363

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D487/04, C07F9/09, A61K31/55, C07D249/04, C07C69/738, 59/90, 229/22, 205/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D487/04, C07F9/09, A61K31/55, C07D249/04, C07C69/738, 59/90, 229/22, 205/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.        |
|-----------|--|------------------------------|
| X         | WO, 97/00258, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 3 January, 1997 (03. 01. 97) (Family: none)   | 1-6, 9-14, 19-21, 27, 28, 30 |
| A         |  | 7, 8, 15-18, 22-26, 29       |
| X         | WO, 95/18130, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 6 July, 1995 (06. 07. 95) & EP, 686636, A & US, 5686442, A  | 1-6, 9-14, 19-21, 27         |
| A         |  | 7, 8, 15-18, 22-30           |
| X         | OBRECHT, Daniel et al., A Novel and Efficient Approach for the Combination Synthesis of Structurally Diverse Pyrimidines on Solid Support, Helv. Chim. Acta., 1997, Vol. 80, No. 1, pp.65-72 | 30                           |

 Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| • Special categories of cited documents:  |  |
| •A• document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | •T• later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| •E• earlier document but published on or after the international filing date  | •X• document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| •L• document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | •Y• document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| •O• document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | •&• document member of the same patent family  |
| •P• document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

|   |  |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search<br>14 December, 1998 (14. 12. 98) | Date of mailing of the international search report<br>22 December, 1998 (22. 12. 98) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office                              | Authorized officer   |
| Facsimile No.   | Telephone No.  |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, C07F9/09, A61K31/55, C07D249/04,  
C07C69/738, 59/90, 229/22, 205/56

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, C07F9/09, A61K31/55, C07D249/04,  
C07C69/738, 59/90, 229/22, 205/56

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号                 |
|-----------------|--|----------------------------------|
| X               | WO, 97/00258, A1 (明治製菓株式会社) 03. 1月.<br>1997 (03. 01. 97) ファミリーなし                           | 1-6, 9-14, 19-<br>21, 27, 28, 30 |
| A               |  | 7, 8, 15-18, 22<br>-26, 29       |
| X               | WO, 95/18130, A1 (明治製菓株式会社) 06. 7月.<br>1995 (06. 07. 95) & EP, 686636, A&US,<br>5686442, A | 1-6, 9-14, 19-<br>21, 27         |
| A               |  | 7, 8, 15-18, 22<br>-30           |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理  
論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

|   |  |
|---|--|
| 国際調査を完了した日<br>14. 12. 98  | 国際調査報告の発送日<br>22.12.98   |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号 100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員),<br>添付下告印<br>4C 9284<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3453 |

| C (続き) 関連すると認められる文献 |  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|---------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  |                  |
| X                   | OBRECHT, Daniel et al, A Novel and Efficient Approach for the Combination Synthesis of Structurally Diverse Pyrimidines on Solid Support, <i>Helv. Chim. Acta.</i> , 1997, Vol. 80, No. 1, pp. 65-72 | 30               |

